

**Spontane Oszillationen des cerebralen Blutflusses weisen auf
autonome Funktionsstörungen bei verschiedenen
Kopfschmerzformen hin.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicine (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich–Schiller Universität Jena

von Stefan Harscher

geboren am 20.09.1971 in Kempten / Allgäu

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Schmerz	4
1.2 Chronischer Spannungskopfschmerz	5
1.3 Migräne	8
1.4 Der cerebrale Blutfluss	11
1.5 B-Wellen - Marker zentraler monoaminerger Aktivität	12
1.6 M-Wellen - Ausdruck peripherer autonomer Aktivität	15
1.7 Zielstellung	16
2. Methodik	17
2.1 Grundlagen des Ultraschalls	17
2.3 Die Frequenzanalyse	25
2.4 Variationskoeffizient	27
2.5 Patientenkollektiv	28
2.6 Kontrollgruppe	29
2.7 Untersuchungstechnik	29
2.8 Datenanalyse	29
2.9 Statistik	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Resultate	31
3.2 B-Wellen Analyse	31
3.3 M-Wellen Analyse	35
4 Diskussion	39
4.1 Vergleich der Reproduzierbarkeit intrakranieller Strömungsgeschwindigkeitsmessungen mit der TCD-Technik	39
4.2 Konstanz des Gefäßdurchmessers der ACM	41
4.3 Das Messvolumen	42
4.4 Methodische Probleme der B-Wellen Detektion	42
4.5 Methodische Probleme der M-Wellen Detektion	45
4.6 B-Wellen bei Patienten mit Migräne	46
4.7 M - Wellen bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen	48

5. Zusammenfassung	50
6. Abkürzungsverzeichnis	53
7. Literaturverzeichnis	54
7.1 Monographien	54
7.2. Beitragswerke	54
7.3. Zeitschriften	55
8. Danksagung	65
9. Ehrenwörtliche Erklärung	66
10. Lebenslauf	67

1. Einleitung

1.1 Schmerz

Tägliche Kopfschmerzen stellen ein häufiges Problem in unserer Gesellschaft dar. So sollen in Deutschland nach epidemiologischen Untersuchungen etwa 54 Millionen an gelegentlichen oder chronischen Kopfschmerzen leiden. Etwa 21 Millionen leiden an Migräne mit einer Dauer von durchschnittlich 34 Tagen pro Jahr und etwa 29 Millionen unter Kopfschmerzen vom Spannungstyp mit einer Dauer von durchschnittlich 35 Tagen pro Jahr, darunter 2,3 Millionen mit mehr als 180 Tagen pro Jahr. Etwa 4,3 Millionen Deutsche klagen über andere Kopfschmerzformen (Göbel et al., 1994). In einem beträchtlichen Anteil lassen sich die akuten oder chronischen Kopfschmerzen trotz differenzierter Therapie nicht behandeln.

Von den zahlreichen Versuchen, Schmerz mit wenigen Worten treffend zu charakterisieren, sei hier eine aus dem Englischen formulierte Auffassung wiedergegeben (International association of the study of pain; 1979).

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserleben, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“

Schmerz ist in der Regel mehr als eine Sinnesempfindung, nämlich ein Sinnes- und gleichzeitig ein meist unlustbetontes Gefühlserlebnis. Es treten Schmerzen auf, wenn Körpergewebe so stark gereizt wird, dass es zerstört zu werden droht. In diesen Fällen hat der Schmerz die Funktion, Gewebe vor Schädigung zu warnen bzw. zu schützen (Schmidt et al. 1995; Krainick et al. 1991).

Der akute Schmerz dauert Sekunden bis maximal Wochen und hat in der Regel einen erkennbaren Auslöser: z.B. exogen lang anhaltende, starke physikalische Reize oder endogene Prozesse. Bei Abklingen des Reizes nimmt der Schmerz in der Regel auch wieder ab. Der akute Schmerz kann lokalisiert werden und die Auslösebedingungen, die zu diesem Ereignis geführt haben, benannt werden. Beim Akutschmerz kommt es zu vegetativen Reaktionen vermittelt über verschiedene Neurotransmitter, wie z.B. Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks und zur Pupillendilatation. So kann man im

Fälle des akuten Schmerzes meistens von einer relativ sicheren Kausalattribution sprechen, d.h., dass sowohl der Patient als auch der Arzt von einer identifizierbaren Ursache ausgehen. Der Schmerz ist vorübergehend. Bis zur Behebung der Grundstörung können die Schmerzen durch Analgetika gelindert werden (Grichnik et al 1991).

Dem chronischen Schmerz hingegen liegen andere pathophysiologische Veränderungen zugrunde. Langfristig treten physiologische, psychische und psychosoziale Reaktionen auf, die sich in einer Negativspirale gegenseitig verstärken. Der Schmerz wird schließlich zur Schmerzkrankheit. Hier spielen die kognitiv emotionalen Komponenten eine entscheidende Bedeutung. Als Verstärkung des Schmerzes wirken Hoffnungslosigkeit, Depressionen und Verzweiflung, die wiederum die Rolle im psychosozialen Umfeld beeinträchtigen und einschränken (Gallagher et al. 1999). Medikamenteneinnahme, Arztbesuche, Hinwendung zum Schmerz werden zum Lebensmittelpunkt. Ein wesentlicher Aspekt ist jedoch, dass sich der chronische Schmerz in das biographische Gedächtnis des Menschen einfügt und eine selbstverstärkende negative Spirale bildet. Einkommensverschlechterung, vermehrte medizinische Interventionen (z.B. chirurgische Eingriffe und erhöhter Arzneimittelverbrauch) sind die Folge. Durch diese vielseitigen Faktoren und durch die Leidensspirale „Schmerz -> Verzweiflung -> Schmerz“ erzeugen die betroffenen Menschen ein negatives Selbstkonzept. Viele sehen sich als Opfer. Sie können ihren Pflichten nicht mehr nachkommen. Sie fühlen sich sogar als Versager (Turk 1999).

Im weitem soll nach dieser kurzen Einführung auf den chronischen Spannungskopfschmerz, auf die Migräne und auf die Pathophysiologie dieser beiden Kopfschmerzformen eingegangen werden.

1.2 Chronischer Spannungskopfschmerz

Der Spannungskopfschmerz ist im Vergleich zur Migräne oder dem Clusterkopfschmerz der am wenigstens scharf umrissene Kopfschmerz. Er ist nach der internationalen Kopfschmerzklassifikation der Internationalen Headache Society (IHS) von 1988 wie folgt definiert: „Der Kopfschmerz ist durch einen bilateralen, dumpf drückenden bis ziehenden, nicht pulsierenden Schmerz leichter bis mittlerer Intensität, der durch körperliche Aktivität nicht verstärkt wird, charakterisiert. Vegetative Symptome fehlen bzw. spielen im Gegensatz zur Migräne eine untergeordnete Rolle (Srikiatkhachorn et

al., 1997).“ Tritt diese Form des Kopfschmerzes an wenigstens 15 Tagen/Monat über 6 Monate bzw. 180 Tagen/ Jahr auf, so liegt klassifikationsgemäß ein chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp vor (CKST).

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist ungeklärt. Genetische Faktoren spielen eine nicht unwesentliche Rolle in der Entstehung des CKST, wie Oestergaard (1997) nachweisen konnte. Verwandte ersten Grades von Patienten mit CKST haben ein dreifach erhöhtes Risiko, ebenfalls einen CKST zu entwickeln (Oestergaard et al. 1997). Es wurde ebenfalls nach biochemischen Korrelaten gesucht. Man vermutete lange Zeit, dass es sich in Analogie zum Modell der Migräne um eine Störung im serotonergen System handelt. Eindeutige Störungen im Serotoninstoffwechsel ließen sich aber beim CKST nicht verifizieren (Bendtsen et al. 1997). An eine Beteiligung des noradrenergen Systems lässt die Wirksamkeit des zentralen alpha-2-adrenergen Agonisten Tizanidin in einer Studie denken. Hierbei wurden erhöhte Plasmaspiegel von 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (MHPG) als Ausdruck einer erhöhten zentralen noradrenergen Aktivität bei CKST-Patienten gefunden (Shimomura et al. 1991). Aber auch bei endogenen Opioiden wurden Auffälligkeiten beschrieben. Hier wurde eine vermehrte Inaktivierung von Endorphinen diskutiert (Mazzotta et al. 1994). Dass vaskuläre Faktoren darüber hinaus in die Ätiologie des CKST hineinspielen, konnte Heckmann (1998) bei Patienten mit CKST mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) unter Ruhebedingungen durch eine signifikante Reduktion der mittleren Strömungsgeschwindigkeit nachweisen. Dies könnte auf einen verminderten basalen Vasotonus hinweisen, der eine Vasodilatation des cerebralen Gefäßsystems zur Folge hätte (Heckmann et al. 1998). Hannerz kam zu ähnlichen Ergebnissen und beschrieb eine mögliche autonome Dysfunktion mit vermehrter Dilatation intrakranieller Kapazitätsgefäße bei Patienten mit CKST (Hannerz et al. 1998).

Einige Autoren sehen in dem CKST eine Folge muskulärer Faktoren. So konnte Jensen feststellen, dass der Schmerz beim CKST dem myofazialen Schmerzen ähnelt (Jensen et al. 1999). Als objektives Maß der Muskelkonsistenz wird in neueren Untersuchungen die „Hardness“ (meist des Musculus trapezius) durch Messung der Relation zwischen appliziertem Druck und der Verschiebung der Haut über dem Muskel ermittelt. Sie zeigt sich beim CKST unabhängig vom Vorhandensein eines Kopfschmerzes erhöht (Ashina et al. 1999).

Aber auch zentrale Faktoren spielen eine wesentliche Rolle. Langemark et al. (1993) z.B. konnten eine Störung des endogenen antinozizeptiven Systems beim CKST nachweisen.

Darüber hinaus gibt es auch Untersuchungen zu Veränderungen der psychischen und psychosozialen Faktoren. De Benedettis et al. (1990) konnten zeigen, dass im Jahr vor Beginn eines CKST eine deutlich höhere Frequenz negativer Erlebnisse beobachtet wurde. Symptome wie Depression und Ängstlichkeit scheinen mit Intensität und Frequenz des Kopfschmerzes zu korrelieren (Scharff et al. 1995). In einer kontrollierten Studie bei 341 Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 19 Jahren fanden sich bei Patienten mit CKST im Gegensatz zu Migränikern eine höhere Rate geschiedener Eltern und weniger Freundschaften (Karwautz et al. 1999).

Zusammenfassend ergibt sich heute folgendes pathophysiologisches Bild: Der CKST wird von zentralen Veränderungen von Schmerzschwelle und Schmerztoleranz geprägt. Die Abbildung gibt die Grundzüge des Modells nach Jensen (1999) wider:

Mentaler Stress-unphysiologischer motorischer Stress-lokale Irritationen



Aktivierung der Nozizeption myofazialer Gewebe



Vermehrter afferenter Input

Dorsalhorn/spinaler Nucleus trigeminus



Zentrale Sensibilisierung



**Aktivierung supraspinaler schmerzverarbeitender Strukturen
(sekundär Hyperalgesie)**

In der Therapie muss dieser multifaktoriellen Genese Rechnung getragen werden. Viele Aspekte sind zu bedenken (Diener et al. 1997; Diener et al. 1996, Gebershagen et al. 1986; Zimmermann et al. 1986; Göbel et al. 1994).

1. Das therapeutische Gespräch mit der Aufklärung des Patienten, um dem Patienten Angst z.B. vor einem malignen Prozess zu nehmen.

2. Verhaltenstherapie: Stress- und Überforderungssituationen müssen mit einer gezielten Tagesplanung abgebaut werden.
3. Die Beeinflussung aller erfassbaren pathologischen Afferenzen durch befundorientierte Behandlung (z.B. Beseitigung von Störherden, die Löschung von Trigger points).
4. Pharmakotherapie: z.B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol und Metamizol als Monopräparate.
5. Nichtmedikamentöse Behandlungen wie lokale Kälteanwendung, Pfefferminzöl
Diese können auch beim akuten Kopfschmerz eingesetzt werden.

1.3 Migräne

Die Pathogenese der Migräne ist noch nicht vollständig geklärt. Von vielen Patienten werden bestimmte Trigger- und Auslösefaktoren als Ursache der Migräne angeschuldigt. Zwillings- bzw. molekularbiologische Studien weisen zusätzlich auf eine starke genetische Disposition hin. Eineiige Zwillinge haben dabei gegenüber zweieiigen Zwillingen ein doppelt so hohes Risiko, an Migräne zu erkranken. So ist z.B. bei der familiär-hemiplegischen Sonderform der Migräne die Identifikation eines defekten Gens auf Chromosom 19 gelungen, welches für einen neuronalen Kalziumkanal codiert (Terwindt et al. 1998). Vermutlich ist die Pathophysiologie der Migräne ein Zusammenspiel komplizierter biochemischer, vaskulärer, neurogener und neurovaskulärer Mechanismen (Ferrari et al. 1993; Lance et al. 1993). Eine wichtige Rolle hierbei kommt dem biogenen Amin Serotonin zu (Ferrari et al. 1993; Lance et al. 1991). So soll es während der Aura-Phase der Migräne zu einer intravasalen Serotoninfreisetzung und Vaskokonstriktion intrakranieller kleiner Hirngefäße kommen. In der darauf folgenden Phase der Vasodilatation sowohl der extrakraniellen, als auch der meningealen Gefäße entsteht dann der typische Migräne-Kopfschmerz (Friedberg et al. 1991). Untersuchungen des zerebralen Blutflusses während Migräneattacken konnten tatsächlich eine initiale, sich von okzipital nach parieto-temporal ausbreitende Vasokonstriktion und Minderperfusion in Bereich der kleinen Hirngefäße nachweisen (Lambert et al. 1988). Dies kann bis zu einer Hemmung von kortikalen Neuronen führen. NMR-spektroskopisch Untersuchungen zufolge geht dies mit einem erhöhten Verbrauch energiereicher Phosphate sowie intrazellulärer Magnesiumverarmung einher. Dies ist vermutlich auch die Ursache der Aurasymptome. Die Aura beginnt mit Lichtblitzen und entsteht demnach vermutlich occipital. Von dort breitet sich innerhalb von 10-15 eine kortikale Minderperfusion und

Hemmung der Neuronen aus. Die normale Funktion wird bei der Migräne innerhalb von 10-15 Minuten wiederhergestellt. Das räumlich-zeitliche Muster der kortikalen Minderperfusion und Hemmung korreliert dabei mit einer sich langsam ausbreitenden Kaliumwelle (sog. „spreading depression“) (Lauritzen et al., 1983; Lauritzen 2001; Leão , 1944). Diese so genannte „spreading depression“ ist nicht nur in der Auraphase der Migräne nachweisbar, sondern spielt bei der Epilepsie, beim Schädel-Hirntrauma und bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und hier insbesondere im Gebiet der Penumbra eine wichtige Rolle (Avoli et al., 1991; Mayevsky et al.,1996; Witte et al., 2000).

Die besondere Bedeutung des Serotonins im Zusammenhang mit den pathophysiologischen Veränderungen der Migräne wurde bereits früh erkannt. Bei intravenöser Gabe von Serotonin konnten Migränekopfschmerzen kupiert werden (Goadsby et al.1998). Ein zusätzlicher Hinweis auf eine pathogenetische Bedeutung endogenen Serotonins ist der starke Anstieg von Serotoninabbauprodukten während einer Migräneattacke im Urin, sowie der Abfall thrombozytären Serotonins (Connor et al. 1992; Humphrey et al.1991).

Bei der „neurovaskulären“ Theorie zur Migräneentstehung scheinen die schmerzhaften Veränderungen im Bereich der Gefäße nicht nur primär vasogenen Ursprungs, sondern initial durch eine Störung weiterer Gehirnfunktionen mitbedingt zu sein (Moskowitz et al. 1993; Goadsby et al. 1993). So sollen spezifische Triggerfaktoren über cortikohypothalamische Verbindungen zu einer Aktivierung noradrenerger (Locus coeruleus) und serotonerger (Raphekerne) Neurone im Hirnstamm führen (Diener et al. 1993, Weiller et al. 1995). Das aufsteigende Schmerzkontrollsystem entspringt der Rapheregion. Es projiziert diffus zum Hypothalamus, Thalamus und Kortex und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des zerebralen Blutflusses, des Schlafes und neuroendokriner Funktionen. Das absteigende System nimmt seinen Ursprung im periaquäduktalem Grau des Mittelhirns und verläuft nach Umschaltung in den Raphekernen der Medulla oblongata entlang der spinalen Trigeminskern- und Hinterhornsäule. Dort wird die Schmerzübertragung aus den meisten schmerzempfindlichen Kopf- und Halsstrukturen moduliert. Als Transmitter fungieren dabei Noradrenalin, Serotonin und endogene Opiate. Das trigemino-vaskuläre System nimmt bei der Kopfschmerzpathogenese eine zentrale Stellung ein. Die Aktivierung trigeminaler Nervenendigungen bewirkt eine Freisetzung vasoaktiver Neurotransmitter und – peptide (Substanz P, calcitonin-gene-related peptide, Neuropeptid Y, Neurokinin A, vasoaktives intestinales Peptid;

Goadsby et al. 1985, 1990, 1993). Diese wirken stark vasodilatatorisch und führen zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Durch eine intravasale Serotoninfreisetzung aus Thrombozyten kann sich dieser Prozess ausbreiten und sich infolge der wiederholten Aktivierung der peripheren Nervenendigungen selbst verstärken. Es kommt zu einer Weiterleitung der Impulse an zentralen Strukturen im Hirnstamm, Thalamus und Kortex die an der Schmerzwahrnehmung beteiligten (Weiller et al. 1995). Eine aseptische Entzündungsreaktion, die für den Migräneschmerz mit verantwortlich ist, konnten Ebersberger et al. (2001) im Tierversuch allerdings nicht nachweisen, so dass die Theorie einer sterilen neurogenen Entzündung infolge der spreading depression bei der Migräne zumindest im Tiermodell eher unwahrscheinlich ist.

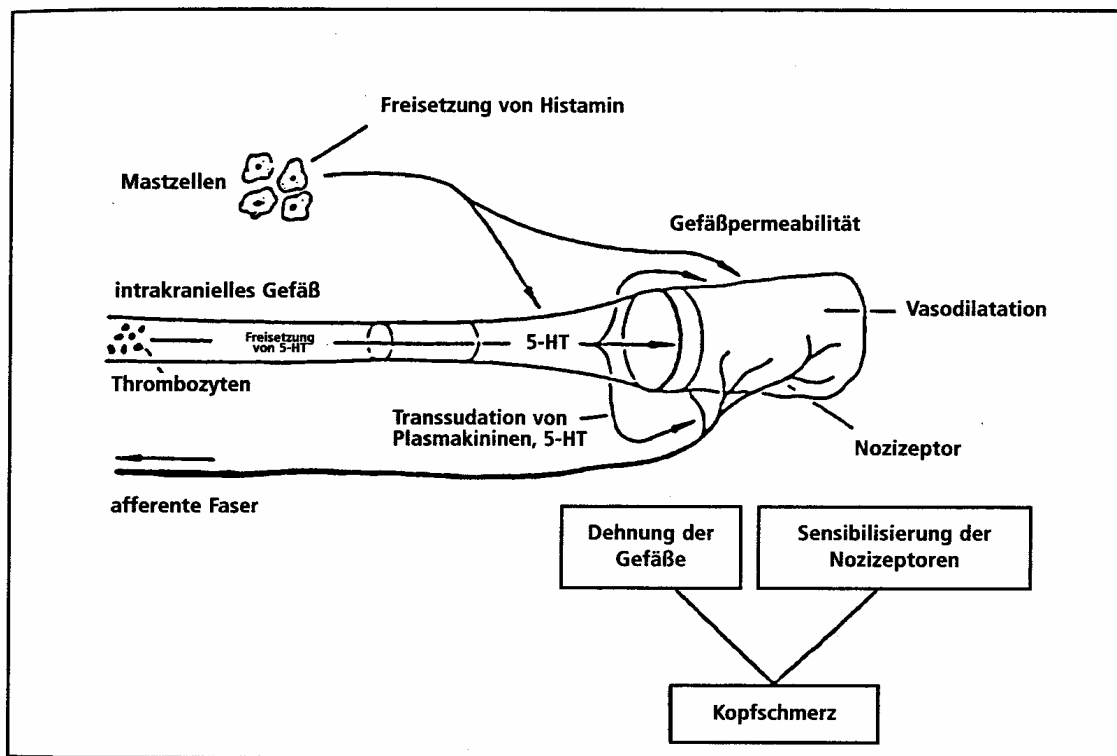


Abb. 1: Pathogenetische Faktoren der Migräne. Sensibilisierung durch chemische Substanzen (z.B. Serotonin, Plasmakinine) und Überdehnung der Gefäße führen zur Erregung von Nozizeptoren in den Gefäßwänden (modifiziert nach Flöter 1998).

Die Pathophysiologie der Migräne und des chronischen Spannungskopfschmerzes ist nach wie vor in weiten Teilen ungeklärt. Allerdings sollen die genannten vaskulären Faktoren und hier besonderen die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin eine entscheidende Rolle spielen. Diese Mediatoren wiederum spielen eine wichtige Rolle für den cerebralen Blutfluss.

1.4 Der cerebrale Blutfluss

Die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit verläuft nicht absolut konstant. Sie ist vielfältigen Schwingungen unterworfen. So treten auf einer Amplituden- Zeit bzw. auf einer Amplituden-Frequenz Darstellung verschiedene Oszillationen auf. Hochfrequente Oszillationen im Bereich um 90 Zyklen pro Minute (cpm) werden durch die Übertragung der Blutdruckpulsalität auf den cerebralen Blutfluss erzeugt. Die Oszillationen werden P (Pulsalität)–Wellen genannt. Diese hochfrequenten Wellen unterliegen nicht der cerebralen Autoregulation. So können die hochfrequenten Blutdruckschwankungen passiv auf den Blutfluss übertragen werden.

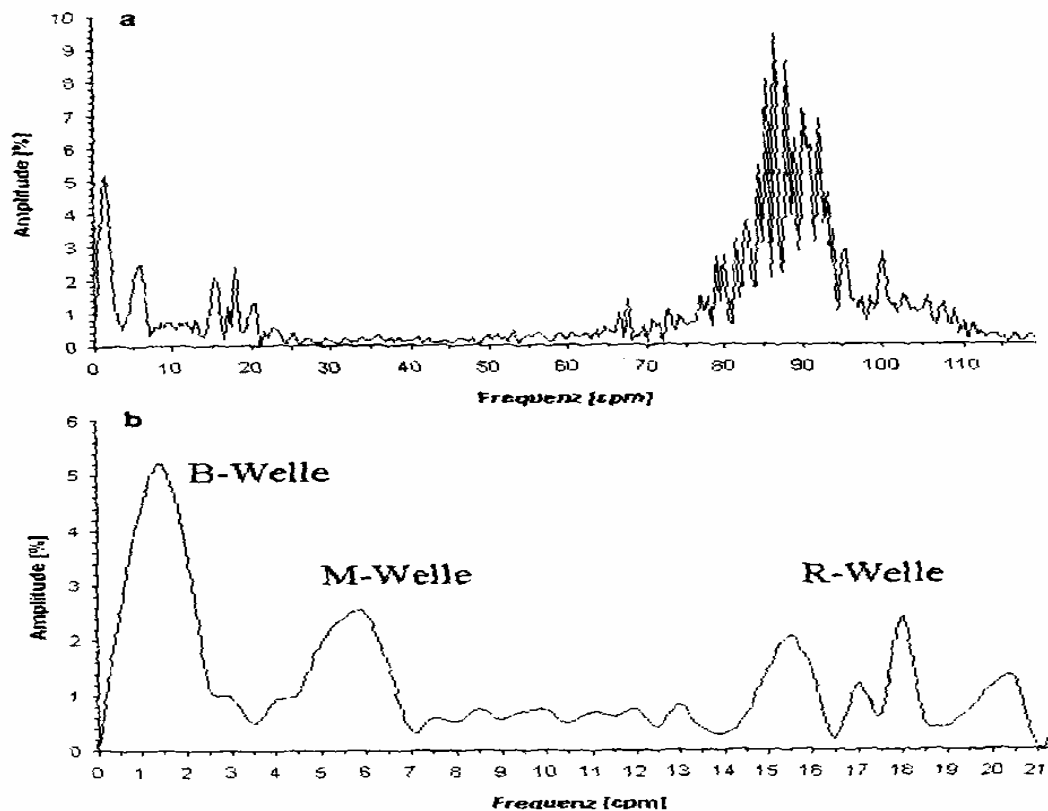


Abb. 2: Amplitudendiagramm der Frequenzanalyse über die cerebrale Blutfußgeschwindigkeitskurve. (a) Ausschnitt bis 120 cpm mit dem „peak“ der amplitudenstarken P-Wellen um 90 cpm. (b) Ausschnitt bis 22 cpm. Die Peaks der R-Wellen, der M-Wellen und der B-Wellen können deutlich abgegrenzt werden (modifiziert nach Diehl 1995).

Wenn durch einen digitalen Frequenzfilter die P-Wellen aus der Kurve entfernt werden, kommen sehr regelmäßige Schwingungen um 17 cpm zum Vorschein. Diese Wellen entsprechen der Atemfrequenz des Untersuchten. Sie heißen deswegen R- (Respiratory) Wellen. Durch Verändern der Atemfrequenz z.B. beim Atmen nach einem Taktgeber kann die Frequenz dieser R-Wellen variiert werden. Die intrathorakalen Druckschwan-

kungen übertragen sich zunächst auf den Blutdruck und wirken sich auch auf das cerebrale Blutflussvolumen (CBFV) aus.

Bei weiterer Frequenzfilterung kommt eine etwas unregelmäßige Schwingung mit einer Frequenz um 4-7 cpm zum Vorschein. Diese Schwankungen heißen M-Wellen und wurden erstmals von Mayer 1876 bei tierexperimentellen Blutdruckuntersuchungen beschrieben. Sie sind keinem neuronalem Taktgeber unterworfen, sondern Zeichen der Sympathikusaktivierung (Diehl et al. 1996).

1.5 B-Wellen - Marker zentraler monoaminerger Aktivität

B-Wellen sind Oszillationen zwischen 0.5 - 3 cpm. Sie wurden erstmals von Lundberg 1960 (Lundberg 1960) als Druckschwankungen bei intensivpflichtigen Patienten mit erhöhtem Hirndruck beschrieben. Da eine Dilatation der pialen Arterien zu einer Reduktion des cerebrovaskulären Widerstandes führt, ist zu erwarten, dass es dabei auch zu einer Erhöhung des cerebralen Blutflusses kommt. Tatsächlich konnte durch die Transkranielle Dopplersonographie (TCD) bei Patienten mit Schädel-Hirntrauma und intrakranieller Druckmessung nachgewiesen werden, dass Blutflussgeschwindigkeit und intrakranieller Druck (ICP) mit derselben Frequenz wie B-Wellen schwingen (Mautner-Huppert et al. 1989; Newell et al. 1992). Damit konnte die TCD als non-invasive Methode zur Bestimmung von B-Wellen etabliert werden.

An gesunden Probanden konnte nachgewiesen werden, dass B-Wellen keineswegs nur ein pathologisches Phänomen bei erhöhtem Hirndruck darstellen, sondern auch bei gesunden Personen auftreten können (Mautner-Huppert et al. 1989; Diehl et al. 1991; Berger et al. 1994).

Lange Zeit war unklar, wodurch die langsamen Oszillationen der kleinen Hirnarterien generiert werden. Da viele intensivpflichtigen Patienten mit B-Wellen auch ein periodisches Atemmuster zeigten, glaubte Lundberg (1960), dass atembedingte rhythmische Änderungen der intrakraniellen CO₂ Konzentrationen für die Gefäßkaliberschwankungen verantwortlich sind. Da B-Wellen aber auch bei künstlich beatmeten Patienten mit konstanter intraarterieller CO₂-Konzentration ableitbar sind, ist die CO₂-Theorie der B-Wellen nicht haltbar. Inzwischen wird vielmehr vermutet, dass periodische Atmung und B-Wellen durch einen gemeinsamen Generator ausgelöst werden. Auch langsame Oszillationen anderer vegetativer Parameter (z.B. Sympathikusaktivierung, Blutdruck) stehen in enger Korrelation zu den B-Wellen und haben vermutlich mit diesen einen gemeinsamen Generator. Heute wird allgemein vermutet, dass der B-Wellen Generator im

Hirnstamm lokalisiert ist und Verbindungen zum Kreislaufzentrum, zum Atemzentrum und zu den intrakraniellen Arterien hat (Nistico et al., 1993). Mögliche Orte für diesen Generator sind die monoaminergen Kerngebiete im Mittelhirn und in der Pons. Die Neurone im Locus coeruleus (noradrenerg) und in den Raphekernen (serotonerg) senden ihre Axone nicht nur zu anderen Nervenzellen fast im gesamten Großhirn, sondern versorgen auch die glatte Muskulatur der kleinen Hirnarterien (Aktivierung beider Kerngebiete führt zu Vasokonstriktion). Der wichtigste Hinweis für die Rolle dieser Kerngebiete bei der Auslösung von B-Wellen stammt aus einem Tierexperiment von Maeda, die zeigen konnten, dass im Locus coeruleus und in den Raphekernen synchron mit B-Wellen im Hirndruck rhythmische Entladungen registriert werden können (Maeda 1986).

Zwei Unterformen von B-Wellen kann man in der TCD-Ableitung differenzieren:

1. sehr hochamplitudige, gleichmäßige B-Wellen
2. kleinamplitudige B-Wellen mit häufig wechselnder Periodenlänge, die aber im Bereich um 1cpm zu deutlichen Amplitudenpeaks führen.

Typ1 B-Wellen finden sich bei Normalprobanden nur phasenweise. Angaben in der Literatur schwanken zwischen 10% (Mautner-Huppert et al. 1989) und 70% (Droste et al. 1994). Demgegenüber stehen die B-Wellen vom Typ 2, die sich durchgehend ableiten lassen.

Aus dem klinischen Bereich liegen inzwischen erste Erkenntnisse darüber vor, dass physiologische und pathologische Phänomene, die mit den monoaminergen Hirnstammkernen in Verbindung gebracht werden, zu Veränderungen in der B-Wellen-Aktivität führen können. So konnten Droste et al. (1994) an Normalprobanden zeigen, dass sich im TCD schlafstadienspezifische Änderungen der B-Wellen-Amplituden ergeben, wobei im REM-Schlaf die größten Amplituden ableitbar sind. Dem Locus coeruleus und den Raphekernen wird eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Schlafstadien zugesprochen. Auch im Migräneanfall, für den neue Theorien eine Überaktivierung des Locus coeruleus und der Raphekernen verantwortlich machen, wurden erhöhte Amplituden in den langsamen TCD-Wellen beschrieben (Thie et al. 1992).

Beim Locus coeruleus handelt es sich um eine Gruppe von etwa 20.000 Neuronen, die sich von der venterolateralen Ecke des zentralen Höhlengrau bis in das Tegmentum erstrecken. Von hier gehen Efferenzen zu allen Hauptunterteilungen des ZNS. Elektro-

physiologische Untersuchungen zeigen, dass die Neurone des Locus coeruleus noradrenerg sind (Bonvento et al. 1990). Sie wirken an fast allen innervierenden ZNS-Bereichen hemmend. Man vermutet, dass diese Struktur und ihr hemmender Einfluss auf alle ZNS-Strukturen während Stressbelastungen dämpfend wirken und dadurch das ZNS vor Übererregbarkeit schützen (Foote et al. 1983).

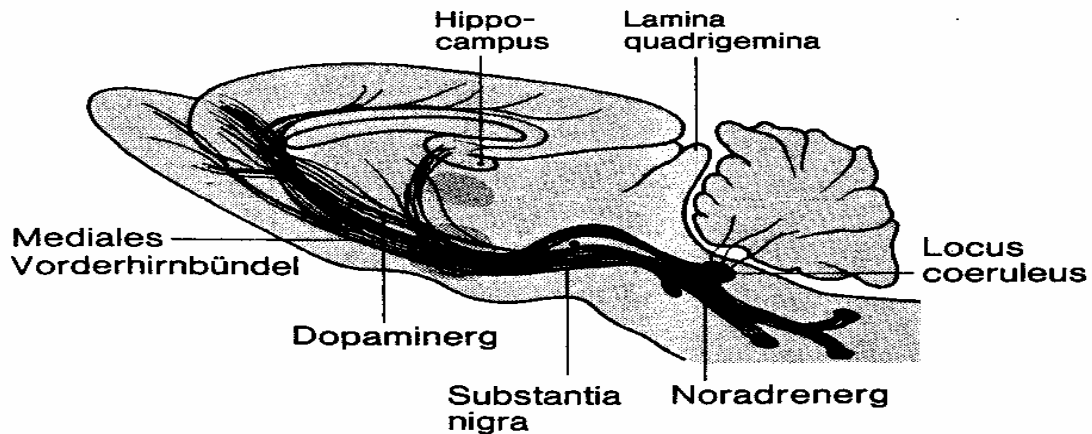


Abb. 3: Locus coeruleus mit zentralen catecholaminergen System (modifiziert nach Riede1984).

Die morphologischen, biochemischen und elektrophysiologischen Charakteristika der noradrenergen Neurone des Locus coeruleus sind denen der peripheren Neurone sehr ähnlich. So nimmt man an, dass sehr viele noradrenerge Fasern aus dem unteren Hirnstamm die Arteriolen und Kapillaren innervieren. Diese noradrenergen Neurone sind an der Regulation der Durchblutung des Kortex mit verantwortlich (Bonvento et al.1989). Die Raphekerne sind am medianen Bereich des kaudalen Mittelhirntegmentum lokalisiert. Sie machen fast die gesamte Menge serotonerger Zellen des Gehirns aus.

Eine wichtige Rolle spielen die Kerngebiete und die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin in der Regulation der Durchblutung des Kortex. Venes (1979) gelang es erstmal, einen autonomen Rhythmus für die vaskulären Oszillationen zu finden. Er konnte tierexperimentell sichern, dass autonome Aktivität im Hirnstamm, hier insbesondere der Raphesschen Kerne und des Locus coeruleus, für die Oszillationen im Bereich des cerebralen Blutflussvolumens (CBFV) verantwortlich sind. Diese Oszillationen wiederum spiegeln die B-Wellen wieder. Durch eine Erhöhung oder Verminderung der Hirnstammaktivität in diesem Bereich ließ sich auch eine dementsprechende Erhöhung bzw. Verminderung der Amplitude der B-Wellen nachweisen (Venes 1979).

Bei Ratten konnte 1983 erstmals der Nachweis erbracht werden, dass piale Gefäße durch aufsteigende serotonerge Nervenfasern innerviert werden. Diese kommen aus

den Raphesschen Kernen im Hirnstamm. Nachdem diese Strukturen zerstört worden waren, kam es zu einem deutlichen Abfall des Serotonins im Bereich der pialen Gefäße (Reinhard et al. 1979, Edvinsson et al. 1983). Dieser Abfall konnte jedoch bei hoher cerebraler Sympathektomie nicht beobachtet werden (Bonvento et al. 1991). Eine Hirnstammregulation der vaskulären Oszillationen über die aufsteigenden serotonergen Nervenfasern erscheint deshalb sehr wahrscheinlich. In späteren tierexperimentellen Studien konnten in den kleinen pialen Gefäßen serotonerge Nervenfasern bei verschiedenen Spezies immunhistochemisch nachgewiesen werden (Griffith et al. 1983, Scatton et al. 1985, Bonvento et al. 1990, Morion et al. 1999).

1999 konnte Marco et al. bei Tierexperimenten die Theorie einer neuronalen Entladung aus den Rapheschen Kernen und dem Locus coeruleus, die über Axone den Durchmesser intrakranieller Gefäße beeinflussen, untermauern. Die lokale Injektion von 1mg 5-HAT in die dorsalen Raphesschen Kerne führte zu einer Reduktion von Serotonin in den basalen Arterien. Eine Verminderung der serotonergen Zellantwort von Hirnstammzellen war die Folge. Da diese Zellen mitverantwortlich für den Vasotonus sind, muss davon ausgegangen werden, dass eine Veränderung der serotonergen Aktivität in den cerebralen Arterien der Ratte zu einer Änderung der cerebralen Zirkulation führt. Allgemein bekannt ist, dass Serotonin ein starker Vasokonstriktor ist. Dies wiederum führt bei Aktivierung des Hirnstamms über den oben genannten Effekt zu einer Ausschüttung von Serotonin und nachfolgend zu einer Änderung der cerebralen Durchblutung (Marco et al. 1999). So muß heute davon ausgegangen werden, dass der Locus coeruleus und die Raphekerne wesentlich an der Regulation des cerebralen Blutflusses und somit an der B-Wellen Aktivität beteiligt sind (Higashi et al. 1989).

1.6 M-Wellen - Ausdruck peripherer autonomer Aktivität

CBFV Oszillationen zwischen 4 – 7 cpm (M-Wellen) sind ein sekundäres Phänomen der entsprechenden Blutdruckschwankungen.

Schon seit Ende des 19. Jahrhunderts wurden langsame Blutdruckschwankungen bei tierexperimentellen Blutdruckuntersuchungen beschrieben (Mayer 1876). Bei simultanen Blutdruck- und Sympathikusableitungen (Fernandez de Molina et al. 1965; Preis et al. 1974) konnten M-Wellen als Zeichen einer im Blutdruck einhergehenden synchronen Aktivitätsänderung des Sympathikus beschrieben werden. Der Sympathikus mit seiner α -Rezeptor vermittelten vasokonstringierenden Wirkung gilt nach gegenwärti-

gem Erkenntnisstand auch als der wesentliche Effektor der neuronalen Blutdruckregulation (Wieling et al. 1993).

So nehmen die M-Wellen in der Regel im Stehen als Zeichen der Sympathikusaktivierung deutlich zu. Bei manchen Probanden nehmen die Blutdruckoszillationen derart zu, dass es während der Wellentäler zu leichten orthostatischen Beschwerden kommt. Im TCD finden sich dementsprechend starke Flussgeschwindigkeitsveränderungen. Dies kann durch eine übermäßige Zunahme der Sympathikusaktivität erklärt werden.

1.7 Zielstellung

Migräne und chronische Spannungskopfschmerzen sind wie oben beschrieben häufige Erkrankungen in unserer Gesellschaft. Sie unterscheiden sich nicht nur im therapeutischen Vorgehen und haben unterschiedliche Bedeutung für den Patienten, sondern unterscheiden sich auch in den pathophysiologischen Korrelaten. Diese sind allerdings nur schwierig zu nachzuweisen. Hier bietet sich die nicht-invasive Untersuchung mittels TCD an, die durch den Nachweis und die Registrieung des zerebralen Blutflusses Beobachtungen auch über einen längeren Zeitraum zulassen.

Diese Beobachtungen lassen folgende Fragen zu.

- I. Unterscheiden sich B-Wellen bei Gesunden und Schmerzpatienten?
- II. Lassen sich signifikante Unterschiede in der Amplitude der B-Wellen bei Migränapatienten, Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und Normalprobanden darstellen?
- III. Lässt sich ein Ungleichgewicht in der autonomen Aktivität bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen in einer verringerten Aktivität der M-Wellen im Vergleich zu Normalprobanden zeigen?

2. Methodik

2.1 Grundlagen des Ultraschalls

Frequenzen, die oberhalb des akustischen Frequenzbandes (20 kHz bis < 10 GHz) liegen, werden als Ultraschall bezeichnet.

Damit Ultraschall diagnostisch genutzt werden kann, d.h. gesendet und empfangen werden kann, ist der sog. Piezoelektrische Effekt von entscheidender Bedeutung. Hierunter versteht man die Eigenschaft von Kristallen oder keramischen Werkstoffen, bei mechanischer Druckbelastung zu polarisieren. Durch das Auftreffen von Ultraschallwellen auf die Piezokeramik kommt es im Bereich von wenigen μm zu rhythmischen Kompressionen und Dekompressionen. Diese Schwankungen wiederum können durch die Polarisierung der Werkstoffe als elektrische Signale registriert werden (Abb.4). Der piezoelektrische Effekt kann andererseits auch zur Erzeugung von Ultraschallwellen genutzt werden. Wenn an die Piezokeramik eine elektrische Wechselspannung angelegt wird, beginnt sie zu schwingen, was wiederum mechanische Wellen im angrenzenden Medium auslöst, die als Ultraschallwellen ausgesandt werden können.

Gewebekompartimente und Flüssigkeiten im menschlichen Körper haben für sie typische unterschiedliche Schallwiderstände (Impedanzen). Brechung, Streuung und Reflexion an Grenzflächen zwischen Impedanzen verändern das Ultraschallsignal.

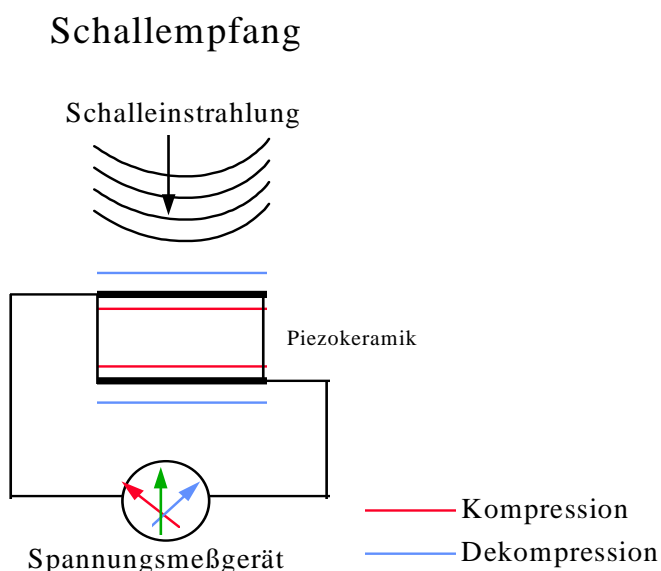


Abb. 4: Der piezoelektrische Effekt: Schalleinstrahlung bewirkt rhythmischen Kompression und Dekompression, die als elektrische Signale registriert werden.

Schallerzeugung

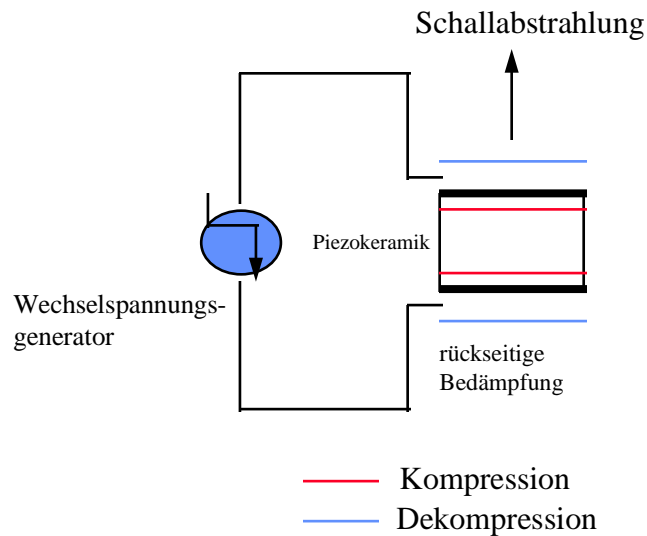
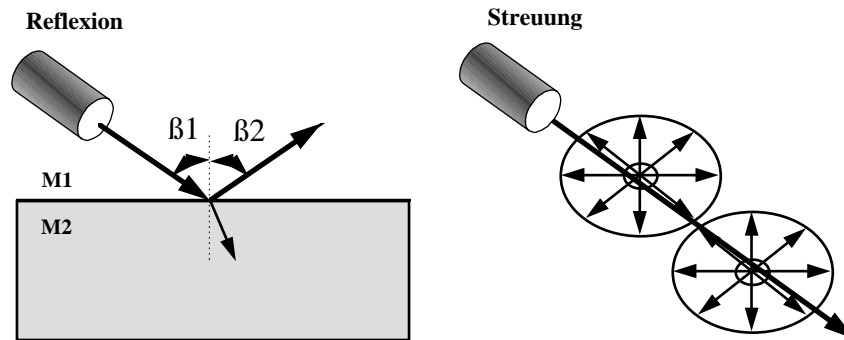


Abb. 5: Der umgekehrte piezoelektrische Effekt: Eine angelegte Wechselspannung induziert eine Schwingung des Piezoelementes und erzeugt mechanische Wellen im angrenzenden Medium.

Das Ausmaß von Brechung, Reflexion und Streuung ist abhängig von der Größe des Impedanzsprunges zwischen zwei Medien, der Oberflächenbeschaffenheit und der Größe der Objekte. Für medizinische Anwendungen des Ultraschalls muss die Grenzfläche, auf die der Ultraschallstrahl auftrifft, weitestgehend senkrecht zum Schallstrahl liegen. Nur so ist es möglich, dass der reflektierte Anteil die Ultraschallsonde wieder erreicht. Weiterhin ist für die Reflexion von Schallwellen die Größe von Körpern bedeutsam. Diese Körper müssen mindestens die Ausdehnung der Wellenlänge des Ultraschalls haben.

Aufgrund dieser physikalischen Gegebenheiten kommt es an glatten Grenzflächen und an im Vergleich zur Wellenlänge großen Objekten vorwiegend zur Reflexionen und Brechungen und weniger zu Streuungen. Demgegenüber bewirken raue Grenzflächen, nicht senkrecht zum Schallstrahl stehende und im Vergleich zur Wellenlänge kleine Objekte überwiegend eine Streuung.



M1, M2 = Medium 1 und 2
 β_1 = Einfallswinkel
 β_2 = Reflexionswinkel

Abb. 8: Reflexion und Streuung von Ultraschallwellen in Abhängigkeit von der Oberfläche und Beschaffenheit der Reflexionsmedien.

- Der Dopplereffekt

Der nach ihm benannte Effekt wurde von dem Prager Mathematiker Hans-Christian Doppler in seiner Abhandlung „Über das farbige Licht der Sterne und einiger anderer Gestirne des Himmels“ beschrieben (Doppler 1842). So verschieben sich die Frequenzen, wenn sich Sender und Empfänger zueinander bewegen. Wenn sich der Sender nun in Richtung des Empfängers bewegt, ist eine positive Frequenzverschiebung die Folge. Die Wellenfront wird also in Ausbreitungsrichtung des Schalls zusammengedrückt. Bei einer Bewegung des Senders vom Empfänger weg entsteht nun eine negative Frequenzverschiebung, d.h. die Wellenfront wird in Ausbreitungsrichtung auseinander gezogen. Bei Bewegung des Senders zu dem Empfänger, erscheint ihm die Frequenz höher und bei Bewegung von ihm weg niedriger.

Diesen Effekt kann man auch im Alltag beobachten. Z. B. wird diese Frequenzänderung des Geräusches von einem Beobachter (Empfänger) von einem vorbeifahrenden Fahrzeug (Senders) wahrgenommen. Fährt das Fahrzeug auf den Empfänger zu steigt die Frequenz; entfernt es sich dann von ihm, sinkt sie. Diese Frequenzänderung wird durch den Dopplereffekt begründet.

Der Dopplereffekt

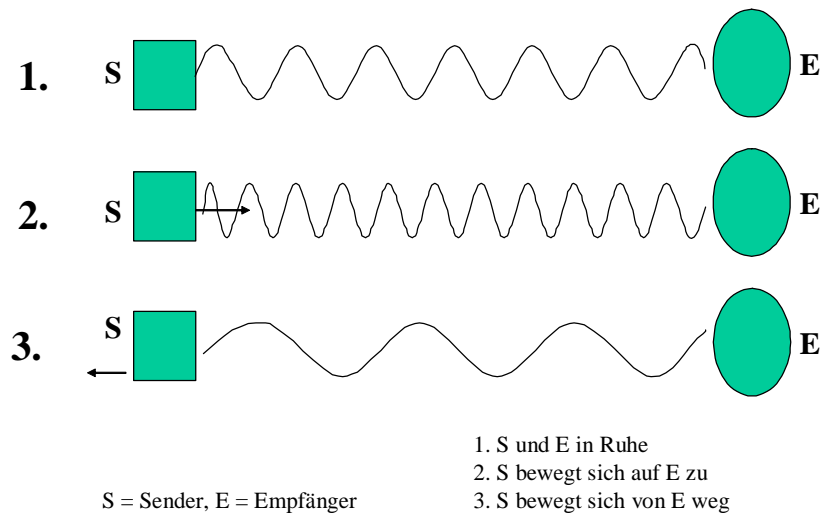


Abb.6: Der Dopplereffekt.

Der Dopplereffekt wird in der Medizin für die Messung der sich bewegenden fließenden korpulären Bestandteile im Blut verwendet. Bei Auftreffen einer Schallwelle auf ein bewegtes Objekt wird die Frequenz der reflektierten Schallwelle proportional der Objektgeschwindigkeit in Richtung auf die Schallquelle zu oder von ihr weg verschoben. Die Frequenz verlangsamt sich bei der Bewegung des Objekts auf die Schallquelle zustande. Bewegt sich das Objekt in die entgegengesetzte Richtung nimmt die Frequenz zu.

- Die Dopplersonographie

Bei der Dopplersonographie der Venen und Arterien dienen die korpulären Bestandteile, v.a. die Erythrozyten, als Schallreflektoren.

Es gibt zwei verschiedene Arten der Dopplersonographie. So kann von einer Ultraschallsonde entweder ein kontinuierliches Ultraschallsignal ausgesandt werden, oder es werden in regelmäßigen Abständen kurze Wellenzüge, sog. „bursts“, emittiert.

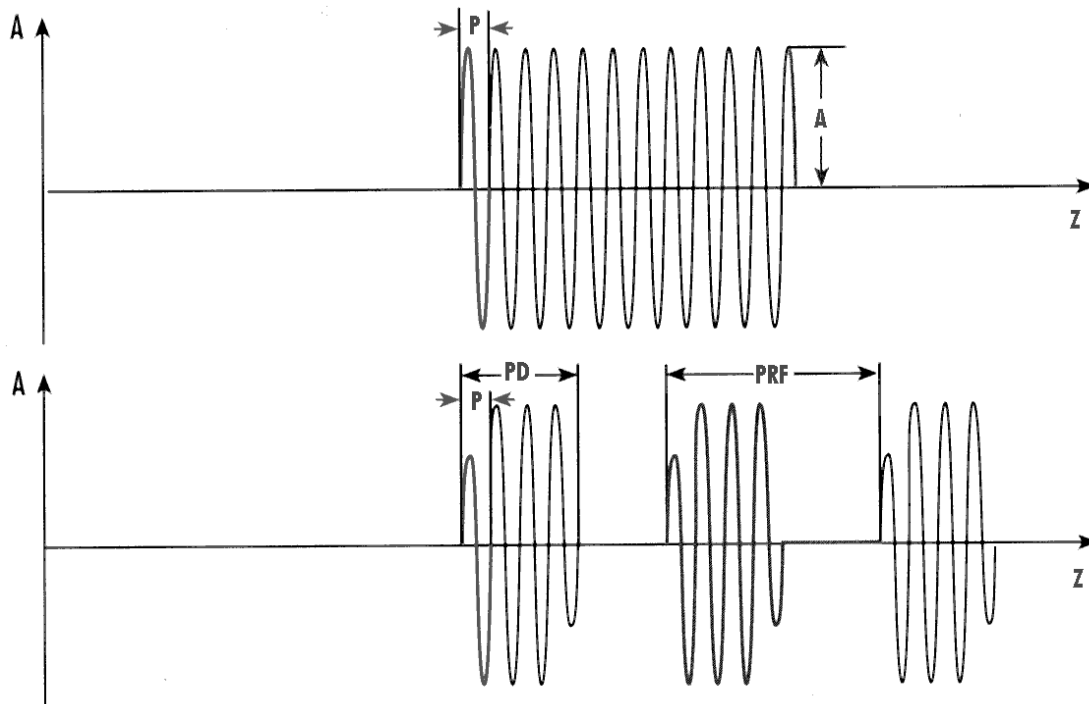


Abb. 7: Ultraschallparameter bei der CW-Dopplersonographie (oben) und Ultraschallparameter bei der PW-Dopplersonographie (unten).

So kann, je nach Modus, zwischen zwei Betriebssystemen unterschieden werden:

1. CW-Doppler (Continuous-wave-Doppler, siehe Abb. 7 oben)

Diese Untersuchungsmethode beruht auf den Messungen der Blutgeschwindigkeit in den extrakraniellen Gefäßen von 1961 (Kaneko et al. 1961). Bei dieser Methode werden von einer Sonde ständig Dopplersignale ausgesandt und diese wiederum von einer zweiten Sonde, dem sog. Ultraschallumwandler, ständig empfangen. Die CW-Methode hat eine weite Verbreitung gefunden. Sie wird z.B. zur Diagnostik der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße oder der peripheren Arterien und Venen eingesetzt.

Da jedoch die Messungen, die zur Frequenzanalyse herangezogen wurden, nicht auf der CW-Dopplersonographie beruhen, wird hier nicht weiter darauf eingegangen.

2. PW-Doppler (Pulsed-wave-Doppler, siehe Abb. 7 unten)

Jede Schallwelle, die von einer Schallsonde emittiert wird, wird in verschiedenen Tiefen an den Grenzflächen zwischen Geweben unterschiedlicher Schallimpedanz reflektiert. Dadurch, dass bei diesem Dopplerverfahren ein kurzer Impuls gesendet und das Echo nach einer frei wählbaren Laufzeit Δt registriert wird, kann die Eindringtiefe bestimmt werden. Die Eindringtiefe D ergibt sich bei vorgegebenen Δt und bekannter Schallgeschwindigkeit c nach folgender Gleichung:

$$D = \frac{\Delta t * c}{2} \text{ (Gleichung 1)}$$

D = Eindringtiefe

Δt = Zeitintervall zwischen Emission und Immission der Schallwelle

c = Schallgeschwindigkeit

Weil die Schallwelle von der Sonde bis zur Tiefe D und wieder zurücklaufen muss, wird das Ergebnis halbiert. Die Dauer des emittierten Wellenzuges („pulse duration“, PD) und die Pulswiederholungsfrequenz („pulse repetition frequency“, PRF) sind weitere wichtige Parameter. Durch die zeitliche Ausdehnung des ausgesendeten Pulses (PD), ist es nicht möglich, die Blutgeschwindigkeit an einem umschriebenen Punkt im Gefäß zu messen, sondern es wird vielmehr ein Messvolumen im abgeleiteten Gefäß determiniert.

So kann durch diese Methode wegen der in kurzen Abständen emittierten Wellenzüge örtlich begrenzt Blutflussgeschwindigkeiten selektiv dargestellt werden. Dieser Vorteil der örtlichen Auflösung wird bei der PW-Dopplersonographie durch die Begrenzung der höchsten messbaren Dopplerfrequenzverschiebung erkauft. Durch die Abtastrate, welche der PRF entspricht, wird die maximal messbare Frequenz bei der gepulsten Dopplersonographie festgelegt. Diese maximal messbare Frequenz wird als Nyquist-Frequenz bezeichnet und entspricht der halben PRF.

Die PRF kann nicht beliebig erhöht werden, da die niederfrequenten Dopplerfrequenzverschiebungen von wenigen kHz mit Schwingungsdauern um 1ms aus sehr kurzen hintereinander folgenden Ultraschallimpulsen von weniger als 1µs Dauer entwickelt werden müssen (siehe Abb. 8). Die Höhe der PRF hängt auch von der Untersuchungstiefe ab, da ein neuer Ultraschallimpuls erst dann ausgesandt werden kann, nachdem der vorausgegangene empfangen wurde. Die PRF muss demnach der Untersuchungstiefe D angepasst werden. Wenn die Laufzeit Δt der Wellenfront bei zunehmender Untersuchungstiefe länger wird, erfordert dies wiederum eine längere Messzeit zwischen den Sendeimpulsen, damit die zurückkehrenden Echos noch berücksichtigt werden können. In der Zeit, in der das Echo noch nicht zurückgekehrt ist, kann kein neuer Burst emittiert werden. Folglich muss die PRF umso kleiner sein, je tiefer das zu untersuchende Gefäß im Gewebe liegt.

Als Messvolumen wird in der PW-Dopplersonographie der dreidimensionale Raum in einer bestimmten Gewebetiefe bezeichnet (Abb.8).

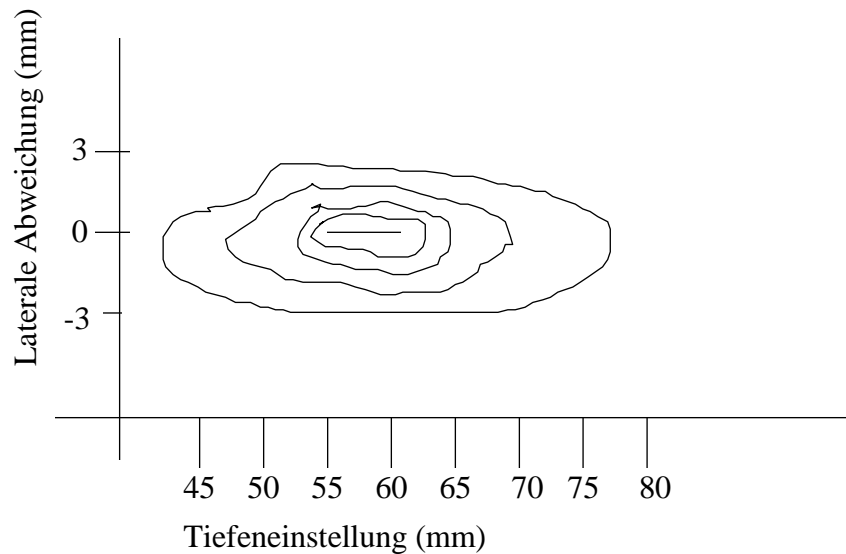


Abb. 8: Zweidimensionale Darstellung der Schnittebene durch das Zentrum eines Messvolumens bei der PW-Dopplersonographie. Die Ringe zeigen den Empfindlichkeitsabfall in 20% Schritten vom Zentrum an (modifiziert nach Arnolds et al. 1989).

Die Ausdehnung des Messvolumens kann mathematisch annäherungsweise berechnet werden. Hierbei handelt es sich jedoch um eine Modellvorstellung. Durch die unterschiedliche Beschaffenheit der Schädelkalotte bei jedem Menschen werden die ausgesandten Ultraschallstrahlen unterschiedlich gestreut und abgeschwächt. Die vom Gerät angegebene Ausdehnung des Messvolumens ist kein exakter Wert, sondern vielmehr ein unscharf begrenzter dreidimensionaler Raum mit unterschiedlicher Empfindlichkeit für den Empfang von Dopplersignalen.

Im Mittelpunkt der Ausdehnung ist deshalb die Empfindlichkeit am größten und nimmt nach axial und lateral hin ab (siehe Abb.8). Zusätzlich hat die Einstellung der Verstärkung (Gain) am Ultraschallgerät einen erheblichen Einfluss auf das effektive Messvolumen. Bei hoher Empfindlichkeit wird das Messvolumen vervielfacht, hingegen wird bei geringer Empfindlichkeit das Messvolumen verkleinert.

Die Ausdehnung des Messvolumens und damit die genaue Untersuchungstiefe sind demnach nur Näherungswerte, die sich im klinischen Alltag bewährt haben.

Eine weitere wichtige Größe ist die sog. Power (W_0). Sie bezeichnet die Leistung der Sendefrequenz. Bei Hyperostosis kann die Schallwelle bis zur vollendeten Reflexion so stark abgeschwächt werden, dass man sie nicht mehr berechnen kann. Hierbei kann eine Steigerung der emittierten Energie noch eine ausreichende Signalqualität bewirken.

Wichtige Parameter der transkraniellen Dopplersonographie noch einmal im Überblick

	Abkürzung	Normalbereiche	Dimension
Sendefrequenz	f	2 oder 1	MHz
Pulswiederholungs- frequenz	PRF	6-18	kHz
Pulsdauer	PD	1-20	µs
Power	W0	0,01-350	mW
Tiefe	D	8-150	mm
Messvolumen	MV	3-16	mm
Schallgeschwindig- keit im Gewebe	c	ca. 1500	m/s
Physiologische Dopplershifts	Δf	bis ca. 3,5	kHz
Flussgeschwindigkeit	v, CBFV	minimal 2 cm/ s	cm /s

- Transkranielle Dopplersonographie

Anfang der 80er Jahre konnten erstmals mit einer niederfrequenten, gepulsten Schallsonde Flussgeschwindigkeiten in den großen Hirngefäßen aufgezeichnet werden (Aaslid et. al. 1982), nachdem es in den Jahren zuvor aufgrund von Reflexion, Absorption, und Streuung des Ultraschalls immer wieder misslungen war.

Bei dieser Methode wurden die Gefäße des Circulus arteriosus durch transtemporale Knochenfenster beschallt. Diese Knochenfenster liegen oberhalb des Os zygomaticum und unterhalb der Linea temporalis inferior. Nur hier ist die Knochenlamelle bei den meisten Menschen so dünn, dass eine befriedigend Beschallung der Hirnstammarterien möglich ist. So können von hier aus mit Kenntnis der Untersuchungstiefe und der Flussrichtung die Flussgeschwindigkeitsspektren in der Arteria cerebri media (ACM), Arteria cerebri anterior (ACA), Arteria cerebri posterior (ACP) und im Basilariskopf gemessen werden (Abb. 9) (Aaslid et al. 1982; Newell et al. 1992; Ringelstein et al. 1990).

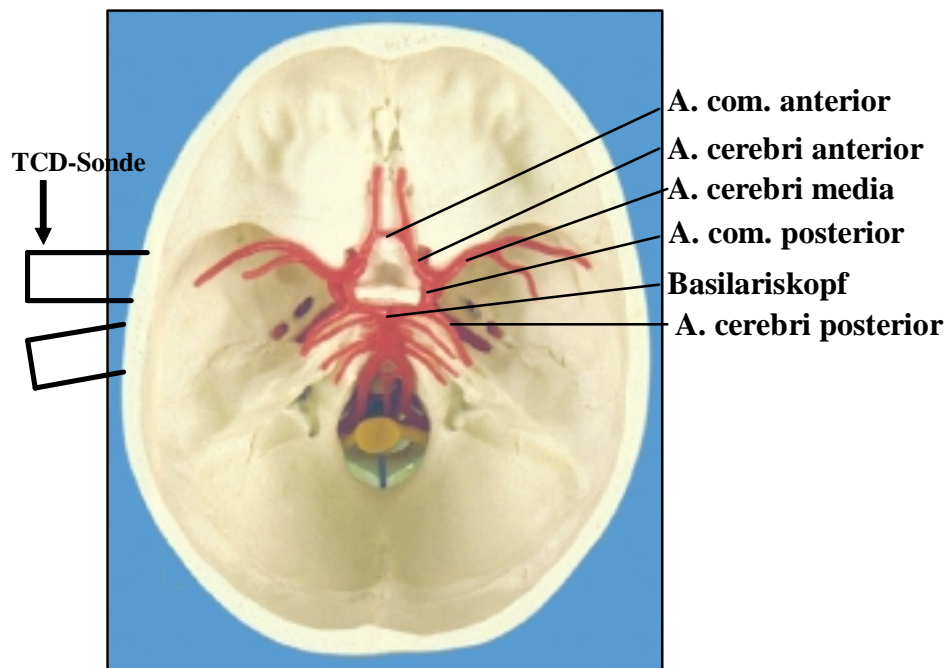


Abb. 9: Schematische Darstellung der Sondenposition bei Beschallung der intrakraniellen Gefäße mit der TCD.

2.3 Die Frequenzanalyse

In den Arterien ist unter physiologischen Bedingungen eine laminäre Strömung anzunehmen. Dies bedeutet, dass die Blutflussgeschwindigkeit im Zentralstrom maximal ist und zur Gefäßwand parabelförmig hin abnimmt (siehe Abb. 10).

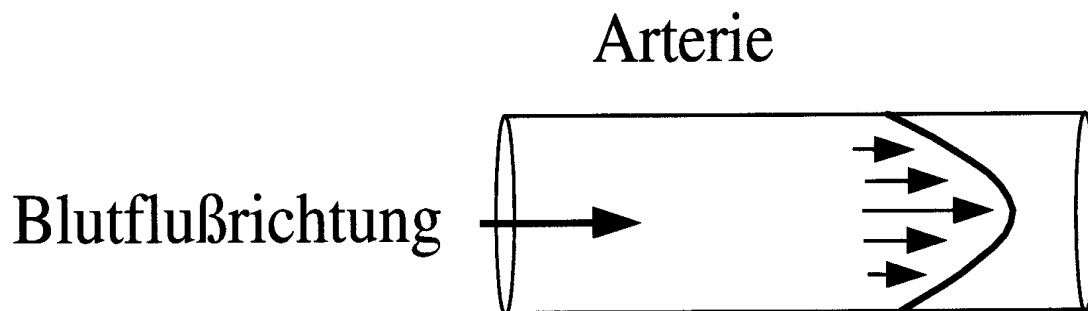


Abb. 10: Parabelförmige Flussgeschwindigkeit im Gefäßlumen bei laminarer Strömung.

Die unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten im Messvolumen stellen vielmehr ein Gemisch aus unterschiedlichen Frequenzen des Dopplershiftsignals dar.

So wird bei der transkraniellen Dopplersonographie unter Frequenzanalyse oder Fast-Fourier-Transformation (FFT) die Zerlegung des vom Empfänger aufgenommenen Dopplersignals in seine Einzelfrequenzen verstanden. Die Frequenz der FFT-Analyse

wird auf die Ordinate, die Zeit auf die Abszisse und die Signalamplitude als unterschiedliche Dichte einer Graustufenskala bzw. farbkodiert dargestellt (Abb. 11).

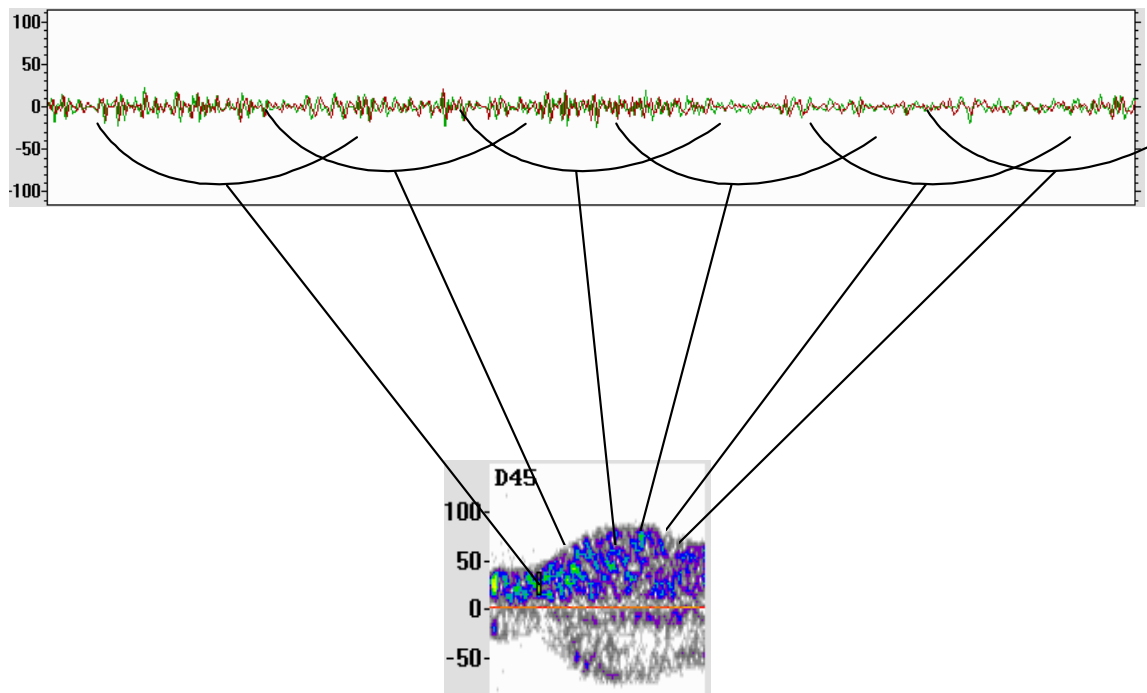


Abb. 11: Um das farbkodierte Dopplerfrequenzspektrum zu berechnen werden nacheinander, z.T. überlappende Ausschnitte der Dopplersignale fourieranalysiert.

Direkt proportional verhält sich die Signalamplitude zur Anzahl der entsprechenden Frequenzen, bzw. Geschwindigkeit sich fortbewegenden Blutbestandteile (hauptsächlich Erythrozyten). Ein Maß für die Anzahl der Partikel ist demnach die Intensität (dargestellt mittels Farbkodierung oder Grauabstufung).

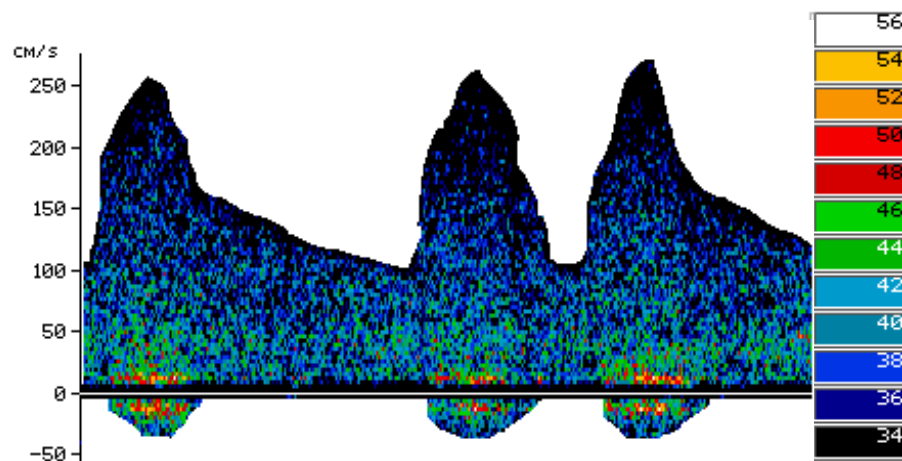


Abb. 12: Normales Frequenzspektrum in der ACM. Die Verteilung der Schallintensitäten auf die verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten zu einem Zeitpunkt wird mit Hilfe einer farbkodierten Skala in dB (rechte Ordinate) dargestellt. Auf der linken Ordinate ist die Flussgeschwindigkeit aufgetragen. Die Abszisse stellt die Zeitachse dar.

Auch erhält man weitere Informationen über die Geschwindigkeit der Blutbestandteile. Bei dieser Untersuchung wurde die Frequenzanalyse, die in der klinischen Neurophysiologie schon lange der Quantifizierung von Schwingungsamplituden z. B. von elektrophysiologischen Kurven dient, auf die Hüllkurve des TCD-Signals angewendet. Dieses Vorgehen hat sich erst langsam durchgesetzt und ist auch bis heute nicht etabliert, weil die standardisierte Auswertung noch immer Schwierigkeiten macht. So wurden die Testdaten, in diesem Fall die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit, frequenzanalytisch ausgewertet.

Über die komplexen Zusammenhänge der Frequenzanalyse soll an dieser Stelle auf die Spezialliteratur (Spiegel 1984; Stearns et al. 1994) verwiesen werden.

2.4 Variationskoeffizient

Der Variationskoeffizient CoV (von Coefficient of Variation) ist ein Maß für die Gesamtamplitude aller Schwingungen in einem bestimmten Frequenzband zwischen einer unteren Grenzfrequenz u und einer oberen Grenzfrequenz o . Er berechnet sich nach folgender Formel aus dem Amplitudenspektrum $A(\omega)$ einer Funktion:

$$CoV = \sqrt{\frac{\sum_{\omega=u}^o \frac{A^2(\omega)}{2}}{2}} \quad (\text{Gleichung 2})$$

Bei der Darstellung des CoV wurde in dieser Untersuchung die des unquadrierten CoV bevorzugt, weil dieser dieselbe physikalische Einheit wie die zugrunde liegende Zeitfunktion hat (z.B. „cm/s“ beim CoV einer TCD-Kurve) und damit anschaulicher interpretiert werden kann.

Um die Synchronität der Schwingungen in einem Frequenzband zwischen zwei Funktionen $X(i\omega)$ und $Y(i\omega)$, wird aus den Amplituden und Phasenspektren beider Funktionen die Kohärenz (Coh) ermittelt:

$$Coh = \sqrt{\frac{\sum_{\omega=u}^o \frac{Ax(\omega)Ay(\omega) \cos(\varphi_y(\omega) - \varphi_x(\omega))}{\sum_{\omega=u}^o Ax(\omega)Ay(\omega)}}^2 + \frac{\sum_{\omega=u}^o \frac{Ax(\omega)Ay(\omega) \sin(\varphi_y(\omega) - \varphi_x(\omega))}{\sum_{\omega=u}^o Ax(\omega)Ay(\omega)}}^2}$$

(Gleichung 3)

So werden in der obenstehenden Gleichung jeweils die Kosinus- bzw. Sinuswerte der Phasendifferenzen der einzelnen Schwingungen zwischen $Y(i\omega)$ und $X(i\omega)$ gewichtet, durch die Amplitudenwerte aufsummiert und die quadrierten Summen addiert. Coh kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wenn alle Schwingungen dieselbe Phasendifferenz aufweisen. Wenn die Kohärenz ausreichend hoch ist ($Coh > 0,4$) lässt sich eine sinnvoll interpretierbare mittlere Phasendifferenz ϕ zwischen $X(i\omega)$ und $Y(i\omega)$ berechnen:

$$\Delta\phi = \arctan \left(\frac{\sum_{\omega=u}^0 A_x(\omega)A_y(\omega)\sin(\phi_y(\omega) - \phi_x(\omega))}{\sum_{\omega=u}^0 A_x(\omega)A_y(\omega)\cos(\phi_y(\omega) - \phi_x(\omega))} \right) \quad (\text{Gleichung 4})$$

So kann durch diese aufgeführten Maßnahmen eine erhebliche Datenreduktion der bei einer Frequenzanalyse anfallenden Ergebnisse erfolgen.

2.5 Patientenkollektiv

Die Untersuchung fand an 28 Patienten (23 Frauen) mit chronischen Spannungskopfschmerzen nach International Headache Society (IHS)-Klassifikation im Alter von 21–59 Jahren (Mittelwert $46,8 \pm 14,7$ SD) mit mäßigen bis starken Kopfschmerzen und an 30 Migränapatienten (23 Frauen) nach IHS-Klassifikation im Alter von 21–64 Jahren (Mittelwert $35,2 \pm 14,6$ SD) im schmerzfreien Intervall statt. Die Patienten stammen aus dem Patientengut der Stationen und der Poliklinik der neurologischen Universitätsklinik der Friedrich-Schiller Universität Jena. Beide Patientengruppen hatten keine Intervallprophylaxe. Die letzte Migräneattacke lag bei den Patienten mit Migräne länger als 48 Stunden zurück. Ein ausreichendes Knochenfenster für die TCD war ein weiteres Einschlusskriterium.

Die Untersuchungszeit betrug bei jedem Patienten ca. 15 Minuten. Bei allen Patienten mit Migräne, als auch bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen konnten B-Wellen Aktivität nachgewiesen werden.

2.6 Kontrollgruppe

Die eigenen Kontrolluntersuchungen umfassten 30 (22 Frauen) gesunde Probanden im Alter von 21–55 Jahren (Mittelwert $40,9 \pm 12,9$ SD) ohne cerebrovaskuläre oder kardiale Ereignisse, sowie ohne Kopfschmerz bzw. Migräneereignisse in der Anamnese. Die Untersuchungen wurden größtenteils in den Abendstunden durchgeführt. Die Untersuchungszeit betrug bei jedem Probanden ca. 15 Minuten. Bei allen gesunden Probanden konnten B-Wellen Aktivität nachgewiesen werden.

2.7 Untersuchungstechnik

Für die Ultraschalluntersuchungen zur B- und M-Wellen Frequenzanalyse wurde das Dopplergerät Multidop X4 der Firma DWL, Sipplingen eingesetzt. Die ACM wurde in liegender Position der Probanden bilateral abgeleitet. Die Sonden wurden durch eine spezielle Haltevorrichtung am Kopf befestigt, um eine ausreichende Fixierung am Kopf und somit eine qualitativ hochwertige Aufzeichnung des CBFV zu garantieren. Die Untersuchungstiefe lag zwischen 45 und 55 mm bei auf die Sonde zu gerichtetem Blutfluss. Das Messvolumen war 6mm, der Abstand zwischen den beiden Messvolumina 5mm.

Die Punktauflösung der FFT-Analyse war 64 Punkte. Der Hochpassfilter wurde auf 300 Hz eingestellt und während der gesamten Ableitung konstant gehalten. Die Skala wurde so gewählt, dass die systolischen Spitzengeschwindigkeiten am oberen Ende der Skala platziert waren. Die 15-minütiger Ableitung wurde kontinuierlich auf die Hard Disk des Multidop X4 Gerätes gespeichert (Sliwka et al.1998).

2.8 Datenanalyse

Die aufgezeichneten Daten wurden anhand einer Export-Funktion des Multidop Gerätes in eine ASCII – Datei konvertiert, um eine Bearbeitung an einem externen Computer zu ermöglichen. Durch das Domlyse Programm V.1.0 , das uns freundlicherweise von Herrn PD Dr. rer. nat. R.R. Diehl aus dem Alfried–Krupp Krankenhaus in Essen zur Bearbeitung der gewonnenen Daten überlassen wurde, war es möglich, eine Fast Fourier Transformation (FFT) über 15 Minuten CBFV durchzuführen und ein Phasenspektrum im Bereich von 0.5 bis 3 Zyklen pro Minute, sowie im Bereich von 4 bis 7 Zyklen pro Minute zu berechnen. Um eine quantitative Messung der Amplitude des spontanen CBFV herauszufinden, wurde der sog. Coefficient of Variation (CoV) für die B-Wellen nach untenstehender Formel berechnet (Diehl, 1997; Diehl, 1991).

$$CoV(\%) = \sqrt{\sum \frac{a_i^2}{2}} \quad (\mathbf{i=0.5, 0.567, 0.633 \text{ bis zu } 3 \text{ HZ})$$

Für die M-Wellen wurde dieselbe Formel zur Berechnung des CoV verwendet, allerdings für die Frequenz von 4 bis 7.

$$CoV(\%) = \sqrt{\sum \frac{a_i^2}{2}} \quad (\mathbf{i=4.0, 4.067, 4.133 \text{ bis zu } 7 \text{ HZ})$$

2.9 Statistik

In den drei Untergruppen wurde für jeden Patienten jeweils der CoV, die mittlere Frequenz und das cerebrale Blutflussvolumen (CBFV) berechnet. Aufgrund der unabhängigen Variablen wurde eine einfaktorielle ANOVA-Testung durchgeführt. POST-HOC wurde um Signifikanzen herauszuarbeiten der CoV in den Untergruppen gegeneinander nach dem Kruskal-Wallis Test getestet. Das Signifikanzniveau war sowohl bei der ANOVA-Testung als auch bei dem Kruskal-Wallis bei einem $p < 0,05$ gegeben.

3 Ergebnisse

In den einzelnen Gruppen der Patienten mit Migräne, der Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerz (CKST) und der Normalprobanden wurden jeweils die Kohärenz und das cerebrale Blutvolumen errechnet. Um eine Signifikanz herauszuarbeiten, wurden das cerebrale Blutflussvolumen (CBFV) der Arteria cerebri media rechts und links nach der einfaktoriellen ANOVA-Testung getestet.

3.1 Resultate

Das CBFV wies bei guter Kohärenz der Daten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von rechter und linker Arteria cerebri media (ACM) in den drei Untergruppen auf (siehe Tabelle 1).

	Migräne	n	CKST	n	Kontrolle	n
Kohärenz	0,80± 0,2	30	0,80± 0,2	28	0,82± 0,18	30
CBFV						
Links	66,92± 16	30	60,2± 11,8	28	56,5± 16,6	30
Rechts	61,86± 17,6	30	56,2± 12,5	28	53,6± 17,5	30

Tabelle 1: Das cerebrale Blutflussvolumen in der Kontrollgruppe, bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und bei Patienten mit Migräne.

3.2 B-Wellen Analyse

In den Untergruppen von Migränepatienten, CKST und Normalprobanden wurde eine Fast Fourier Transformation (FFT) über 15 Minuten CBFV durchgeführt und ein Phasenspektrum im Bereich von 0.5 bis 3 Zyklen pro Minute berechnet. Um eine quantitative Messung der Amplitude des spontanen CBFV herauszufinden, wurde der sog. „Coefficient of Variation“ für die B-Wellen nach folgender Formel berechnet (Diehl,

$$1997; Diehl, 1991): CoV(\%) = \sqrt{\sum \frac{a_i^2}{2}} \quad (\mathbf{i=0.5, 0.567, 0.633 \text{ bis zu } 3 \text{ HZ})$$

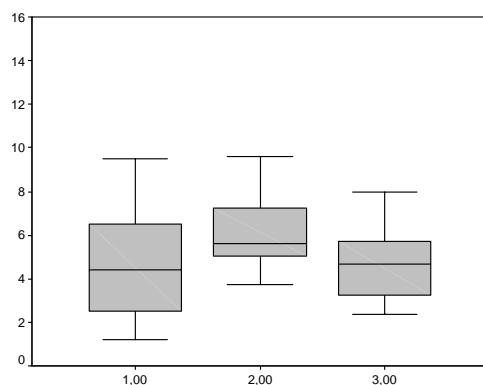
In der Tabelle 2 sind die Werte des „Coefficient of Variation“ und der mittleren Frequenz für die einzelnen Gruppen tabellarisch zusammengefasst.

	Migräne	n	CKST	n	Kontrolle	n
CoV (B-Wellen)						
Rechts	6,12± 1,70	30	4,85± 1,98	28	5,28± 2,93	30
Links	6,14± 1,80	30	4,68± 2,38	28	5,13± 2,75	30
Mittlere Frequenz (B-Wellen)						
Rechts	1,30± 0,13	30	1,30± 0,19	28	1,30± 0,15	30
Links	1,32± 0,13	30	1,30± 0,16	28	1,29± 0,12	30

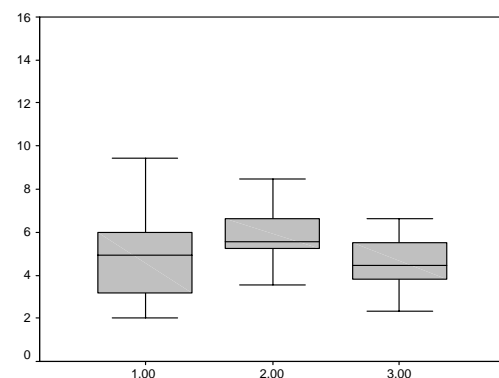
Tabelle 2: Variationskoeffizient der B-Wellen und die mittlere Frequenz in der Kontrollgruppe, bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und bei Patienten mit Migräne.

Um eine Normalverteilung der Daten zu zeigen, erwies sich die Darstellung als Boxplot als sehr anschaulich. Die Diagramme stellen jeweils den „Coefficient of Variation“ der Arteria cerebri media rechts und links dar, wobei die y-Achse die Absolutwerte mit Standardabweichungen und die x-Achse die einzelnen Gruppen widerspiegelt.

Boxplot des CoV der ACM Links



Boxplot des CoV der ACM Rechts



1=chronische Spannungskopfschmerzen

2=Migräne

3=Kontrollgruppe

Anschließend wurde eine einfaktorielle ANOVA-Testung durchgeführt. Eine Signifikanz ließ sich beim CoV der MCA rechts und links zwischen den Gruppen nachweisen, wobei das Signifikanzniveau bei einem $p < 0,05$ gegeben war.

Einfaktorielle ANOVA-Testung

		Quadratsumme	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
COVMCAL	Zwischen den Gruppen	53,935	26,968	7,419	,001
	Gesamt	362,916			
COVMCAR	Zwischen den Gruppen	54,385	27,193	9,168	,000
	Gesamt	306,490			

COV MCAL = Coefficient of Variation der Arteria cerebri media links

COV MCAR = Coefficient of Variation der Arteria cerebri media rechts

Nachfolgend ließ sich eine Signifikanz nach Kruskal-Wallis in der Gruppe der Migräne im Vergleich zu der Normalgruppe herausarbeiten. Das Signifikanzniveau war bei einem $p < 0,05$ gegeben. Untenstehendes Diagramm soll dies graphisch veranschaulichen.

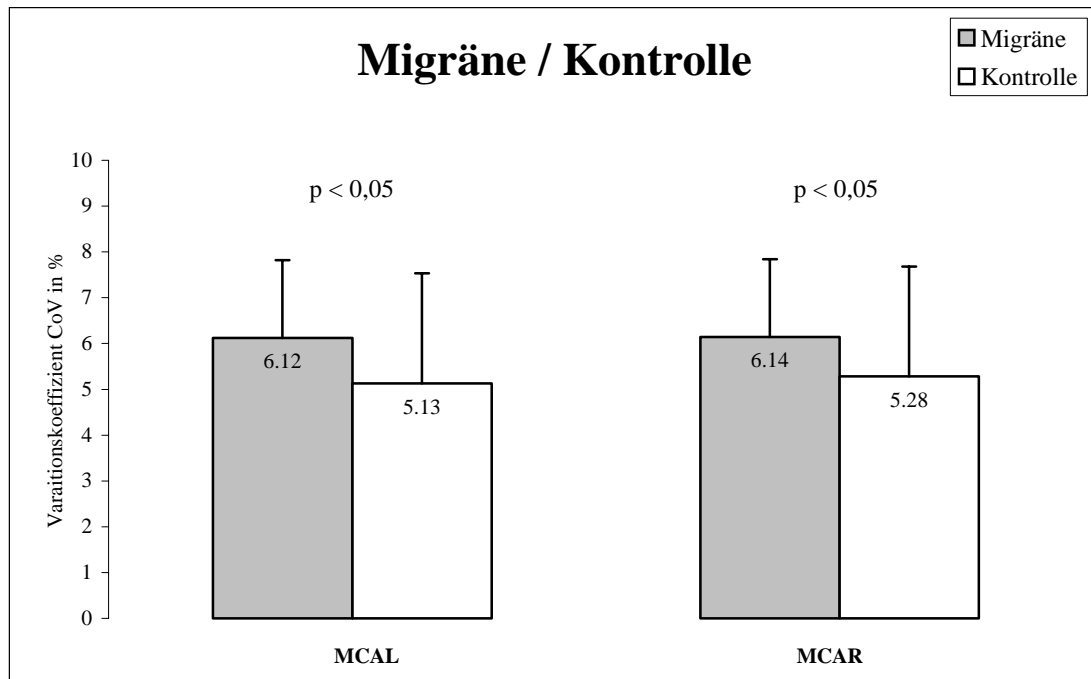


Abb. 12: „Coefficient of Variation“ der B-Wellen bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu Patienten mit Migräne nach Kruskal-Wallis Testung.

Ebenso konnte eine Signifikanz zwischen den Gruppen mit Migräne und chronischen Spannungskopfschmerzen (CKST) herausgearbeitet werden.

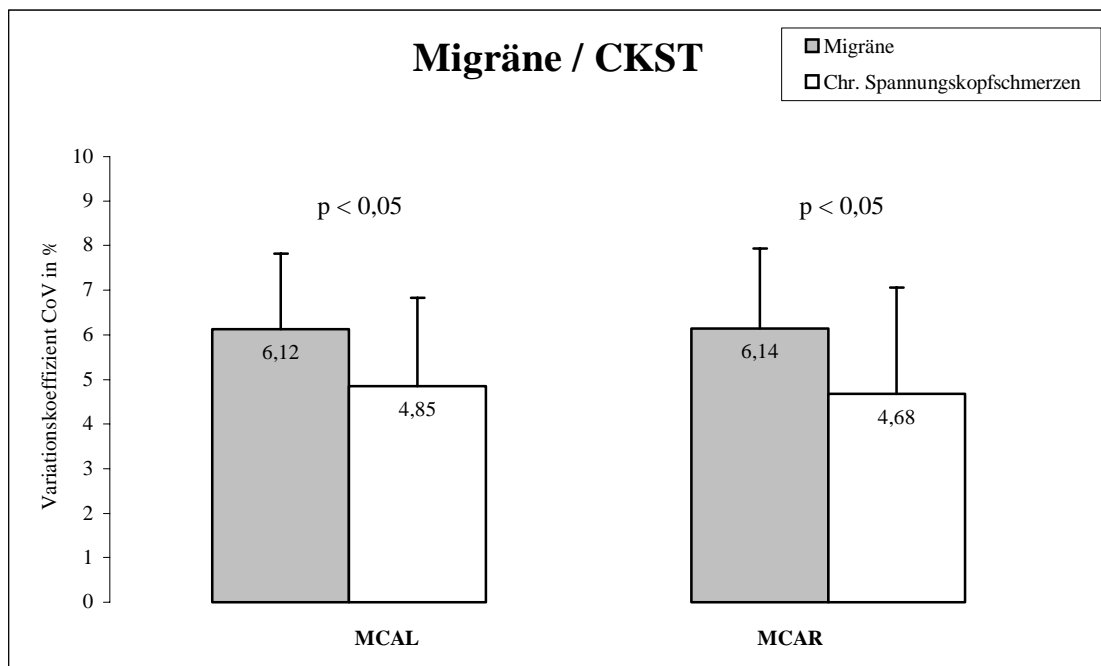


Abb. 20: „Coefficient of Variation“ der B-Wellen bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen nach Kruskal-Wallis Testung.

Bei der Gruppe mit chronischen Spannungskopfschmerzen ließ sich allerdings beim „Coefficient of variation“ keine Signifikanz nachweisen. Die Signifikanz lag hierbei deutlich über 0,05.

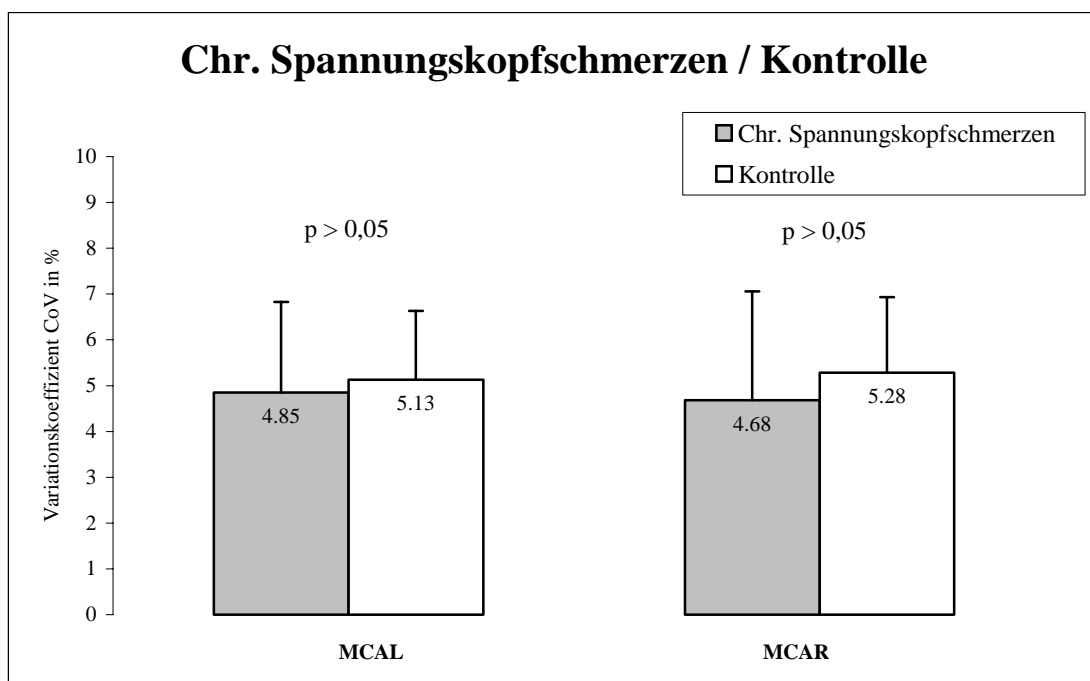


Abb. 13: „Coefficient of Variation“ der B-Wellen bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen im Vergleich zu Patienten mit Migräne nach Kruskal-Wallis-Testung.

3.3 M-Wellen Analyse

Bei der M-Wellen Analyse wurde ebenfalls in den Untergruppen von Migränepatienten, CKST und Normalprobanden eine Fast Fourier Transformation (FFT) über 15 Minuten CBFV durchgeführt und ein Phasenspektrum im Bereich von 4 bis 7 Zyklen pro Minute berechnet. Der „Coefficient of Variation“ (CoV) für die M-Wellen wurde genauso wie der CoV der B-Wellen nach folgender Formel berechnet (Diehl, 1997; Diehl, 1991):

$$CoV(\%) = \sqrt{\sum \frac{a_i^2}{2}} \quad (i=4.0, 4.067, 4.133 \text{ bis zu } 7 \text{ HZ})$$

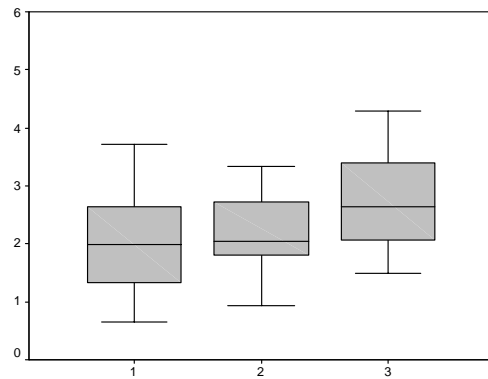
In der untenstehenden Tabelle sind die Werte des „Coefficient of Variation“ und der mittleren Frequenz für die einzelnen Gruppen tabellarisch zusammengefasst.

	Migräne	n	CKST	n	Kontrolle	n
Kohärenz	0,80± 0,2	30	0,80± 0,2	28	0,82± 0,18	30
CoV (M-Wellen)						
Rechts	2,49± 0,82	30	2,12± 0,87	28	2,86± 1,13	30
Links	2,32± 0,82	30	2,01± 0,79	28	2,77± 1,04	30
Mittlere Frequenz (M-Wellen)						
Rechts	5,22± 0,13	30	5,27± 0,14	28	5,32± 0,15	30
Links	5,26± 0,12	30	5,26± 0,14	28	5,32± 0,16	30

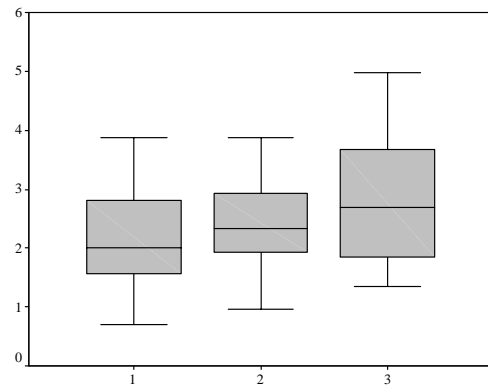
Tabelle 3: Variationskoeffizient der M-Wellen und die mittlere Frequenz in der Kontrollgruppe, bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und bei Patienten mit Migräne.

Auch hier erwies sich die Darstellung der Normalverteilung als sehr anschaulich, wobei wiederum die Boxplots jeweils den „Coefficient of Variation“ (CoV) der Arteria cerebri media rechts und links darstellen. Die y-Achse spiegelt die Absolutwerte mit Standardabweichungen und die x-Achse die einzelnen Gruppen wieder.

Boxplot des CoV der ACM Links



Boxplot des CoV der ACM Rechts



1=chronische Spannungskopfschmerzen

2=Migräne

3=Konrollgruppe

Anschließend wurde eine einfaktorielle ANOVA-Testung durchgeführt. Eine Signifikanz ließ sich zwischen den Gruppen nachweisen, wobei das Signifikanzniveau bei einem $p < 0,05$ gegeben war.

Einfaktorielle ANOVA-Testung

	Quadratsumme	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
COVMCAL Zwischen den Gruppen	7,322	3,661	5,337	,007
Gesamt	58,770			
COVMCAR Zwischen den Gruppen	6,557	3,278	4,183	,019
Gesamt	65,341			

COV MCAL = Coefficient of Variation der Arteria cerebri media links

COV MCAR = Coefficient of Variation der Arteria cerebri media rechts

Nachfolgend ließ sich eine Signifikanz nach Kruskal-Wallis in der Gruppe der Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und der Kontrollgruppe herausarbeiten. Das Signifikanzniveau war bei einem $p < 0,05$ gegeben. Abbildung 14 soll dies graphisch veranschaulichen.

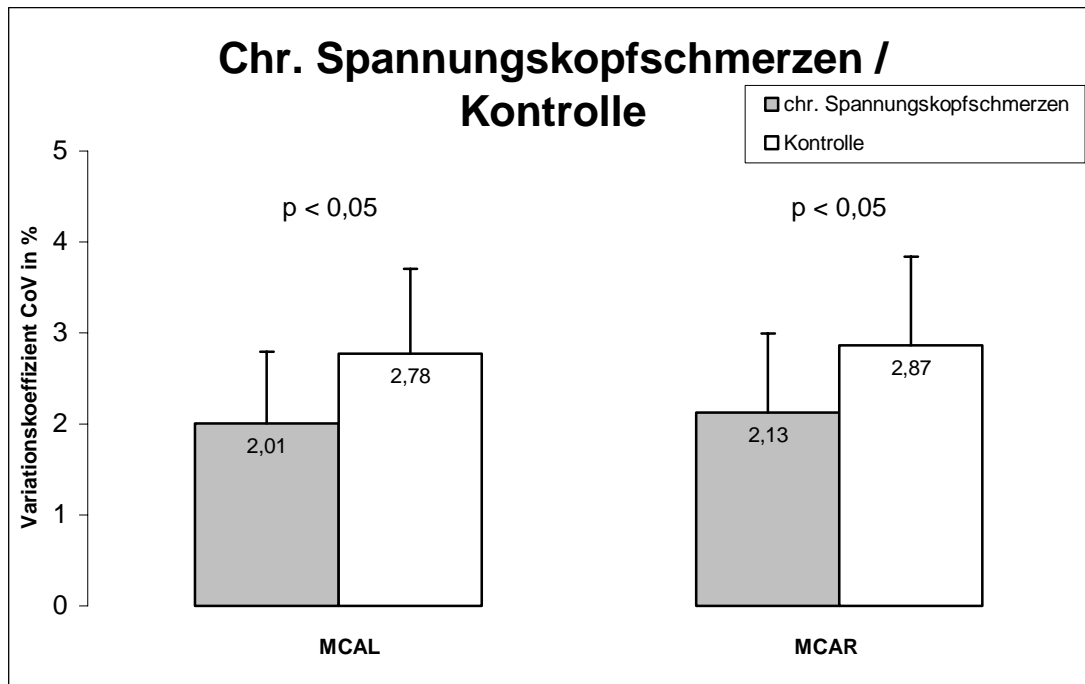


Abb. 14: „Coefficient of Variation“ der M-Wellen bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen im Vergleich zu Patienten mit Migräne.

Eine Signifikanz des CoV zwischen den Gruppen mit Migräne und chronischen Spannungskopfschmerzen und Migräne und Kontrolle konnte allerdings nicht herausgearbeitet werden.

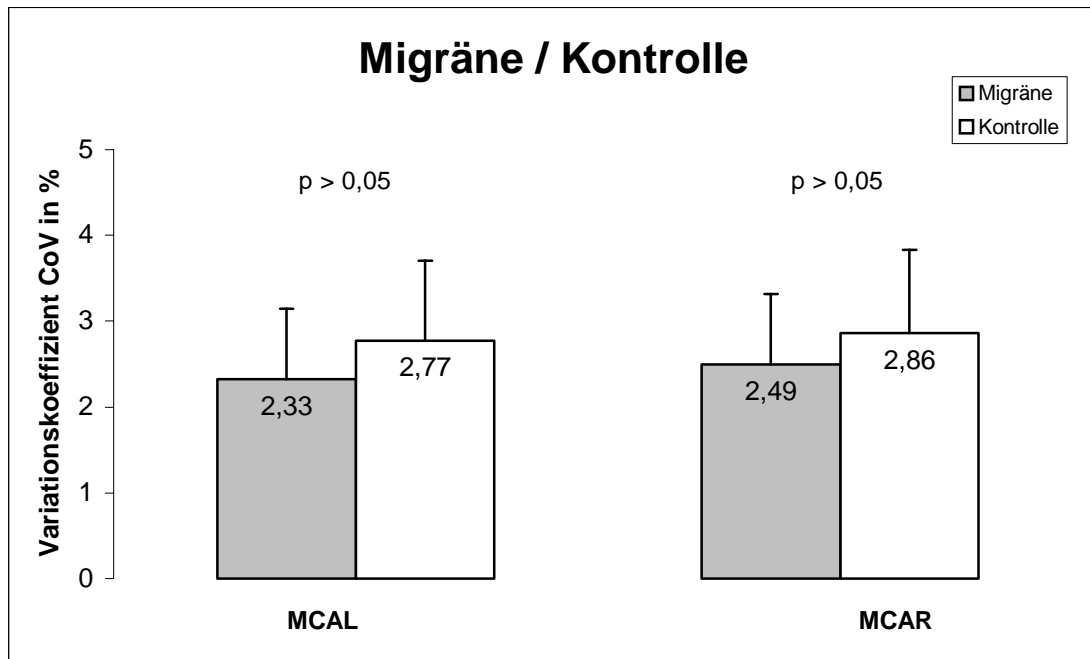


Abb. 15: „Coefficient of Variation“ der M-Wellen bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu Patienten mit Migräne.

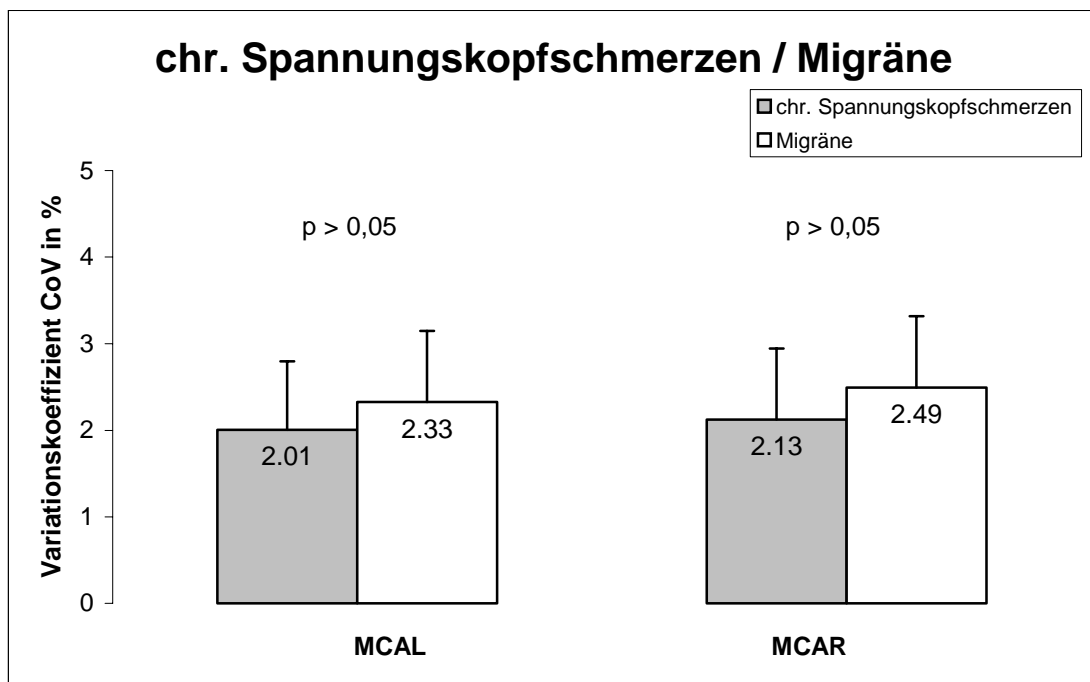


Abb. 16: „Coefficient of Variation“ der M-Wellen bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen.

4. Diskussion

Der so genannte „Coefficient of variation“ (CoV) der B-Wellen war bei Migränepatienten im Vergleich zu Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und der Normalgruppe signifikant erhöht. Ebenfalls war der CoV der M-Wellen bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen im Gegensatz zu Patienten mit Migräne und der Kontrollgruppe deutlich erniedrigt. Hier stellt sich allerdings die Frage, ob man überhaupt Schwankungen im cerebralen Blutflussvolumen ausreichend messen kann und ob so eine Aussage über den Wirkmechanismus bei verschiedenen Kopfschmerzformen möglich ist. Es soll nun kurz auf methodische Probleme beim transkraniellen Doppler und danach auf physiologische und pathophysiologische Zusammenhänge des cerebralen Blutflussvolumens in Verbindung zu anatomischen Strukturen bei verschiedenen Kopfschmerzformen eingegangen werden.

4.1 Vergleich der Reproduzierbarkeit intrakranieller Strömungsgeschwindigkeitsmessungen mit der TCD-Technik

Das cerebrale Blutflußvolumen (CBFV) wird durch autonome Aktivität beeinflusst. Dies zeigt sich in der B- und M-Wellen Aktivität. Ein geeignetes Instrument, um die cerebrale Autoregulation zu quantifizieren, ist der transkranielle Doppler (TCD). Der TCD dient nicht nur der Lokalisation von Vasospasmen und intrakraniellen Gefäßstenosen, sondern ist auch in der Embolie-Detektion und der autoregulatorischen Antwort auf verschiedene Stimuli ein wichtiges Instrument. Der TCD kann non-invasiv relative Änderungen des CBFV darstellen und eignet sich daher ideal zum Nachweis von CBFV-Veränderungen durch Autoregulation (Sliwka et al. 1998; Aaslid et al. 1989; Newell et al. 1994).

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse spielt bei TCD-Untersuchungen eine entscheidende Rolle. So zeigten wiederholte Untersuchungen an gleich bleibenden Probandengruppen nur geringgradige Abweichungen des CBFV. Der Unterschied des CoV der einzelnen Studien für denselben und den darauf folgenden Tag lag zwischen 5-10% (Sorteberg et al. 1990; Saunders et al. 1990; Maeda et al. 1990; Demolis al. 1993).

Die Untersuchungen beziehen sich alle auf die Beschallung der ACM, da sie am einfachsten zu beschallen ist. So kann davon ausgegangen werden, dass die gemessenen Flussgeschwindigkeiten reproduzierbar sind. Bei der vorliegenden Arbeit wurden darüber hinaus alle TCD-Untersuchungen von einer Person durchgeführt, so dass der Einfluss verschiedener Untersucher nicht auftrat.

Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit ist die TCD Technik in der klinischen Diagnostik und bei wissenschaftlichen Untersuchungen zur cerebralen Hämodynamik ein weit verbreitetes Verfahren. Einfluss auf das TCD-Signal haben der Beschallungswinkel der Sonde zur Arterie, die Dicke und die Penetrierbarkeit des Knochenfensters, physiologische Parameter (P_{CO_2} , Hämatokrit), das Alter und das Geschlecht der Probanden.

So ist beispielsweise eine mangelhafte Penetration des Ultraschalls durch die Schädelkalotte bei ca. 5% der Menschen und hier besonders im höheren Lebensalter und hier wiederum bei Frauen zu beobachten, so dass die Methode hier nicht angewendet werden kann (Widder 1987; v. Bündigen et al. 1993). Ob die rechte oder linke ACM untersucht wird hat keinen Einfluss auf die gemessenen Werte. Eine Untersuchung an gesunden Männern und Frauen zeigte, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen linkem und rechtem CBFV messbar waren. Es traten jedoch signifikante Unterschiede bezüglich der gemessenen Geschwindigkeit zwischen den Geschlechtern auf. Frauen im Alter zwischen 20–50 Jahren hatten ein signifikant höheres CBFV als Männer im vergleichbaren Alter (Vriens et al. 1989). Für beide Geschlechtsgruppen wurde eine lineare Reduktion der mittleren Strömungsgeschwindigkeit festgestellt (Ackerstaff et al. 1990; Kety 1949). Ein weiterer wichtiger Faktor für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist der Beschallungswinkel. Dies wird aus folgender Formel $f = 2 v * f * \cos\alpha / c$ ersichtlich. Hieraus ergibt sich für die Praxis, dass der Messfehler umso geringer ausfällt, je geringer der Beschallungswinkel ist. Von 0-15 Grad vermindert sich die gemessene Dopplerfrequenz um 3%, von 15-30 Grad um 10%.

Allerdings kann bei nahezu allen Arterien aufgrund der Anatomie davon ausgegangen werden, dass bei denen von uns benutzten handgeführten und später durch eine Haltevorrichtung fixierten Sonden der Beschallungswinkel weniger als 30° beträgt. In diesem Fall wird $\cos\alpha > 0,87$, und der Fehler kleiner als 13%. Ein Kritikpunkt wäre, dass bei der von uns benutzten Sonden der Beschallungswinkel nicht bekannt ist. Aufgrund der Kosinusfunktion ist dies allerdings nicht von Nachteil, da bei Ableitung der höchstmöglichen Frequenz der kleinstmögliche Winkel eingestellt ist. Deshalb ist es besser, eine Sondereinstellung mit den höchsten Messergebnissen anzustreben, als auf einen kleinen Haut-Sonden-Winkel zu achten (v. Bündigen et al. 1993).

Die Probanden in unserer Studie waren alle zwischen 20 und 65 Jahre alt und hatten beidseits ein suffizientes Knochenfenster für die ACM.

4.2 Konstanz des Gefäßdurchmessers der ACM

Die cerebrale Durchblutung wird vor allem über den Gefäßwiderstand in der Peripherie, d.h. über eine Radiusänderung der kleinen Widerstandsgefäße reguliert. Diese cerebralen Widerstandsgefäße sind unter physiologischen Bedingungen sehr sensibel. Sie reagieren nicht nur auf Schwankungen des arteriellen P_{CO_2} , sondern auch auf Neurotransmitter und Metabolite.

Eine Durchmesseränderung der cerebralen Widerstandsgefäße führt zu einer unmittelbaren Blutflussänderung in den vorgeschalteten Gefäßabschnitten, die keine Änderung aufweisen. Im Falle der TCD-Technik wird in den proximalen Gefäßabschnitten das CBFV gemessen und somit ist deren relative Veränderung proportional der CBF-Veränderung.

Die Beeinflussung des Gefäßdurchmessers durch den Blutdruck wird in ihrem Ausmaß noch kontrovers diskutiert. Angiographische Kalibermessungen an Pavianen stellten Gefäßveränderungen von 1,2% fest, wenn der Blutdruck um bis zu 29 mmHg fiel. Für Blutdruckwerte, die diesen Wert überschritten, trat sogar eine Gefäßdurchmesseränderung von bis zu 6,7% auf (Du Boulay et al. 1972).

Im Gegensatz dazu stehen Gefäßwiderstandsuntersuchungen und radioaktive Flussmessungen an Hunden (Heistad et al. 1978). Hier wurde gezeigt, dass der Durchmesser der basalen Hirnarterien sich um 14% ändert, wenn der Blutdruck von 110 mmHg auf 58 mmHg abgesenkt wird. Bei einer geringeren Senkung des Blutdrucks von 110 mmHg auf 87 mmHg lag die Veränderung noch bei 6%. Giller et al. merkten 1993 zu den erhobenen tierexperimentellen Daten an, dass die Gefäße von Tieren wesentlich schmaler ausfallen und deshalb womöglich anfälliger für Durchmesseränderungen sind, wenn sich der Blutdruck oder der Gefäßwiderstand ändert (Giller et al. 1993).

In einer Vergleichsuntersuchung am Menschen zwischen direkt messbaren CBF mittels elektromagnetischer Flussmessung und der TCD-Technik (CBFV) wurde eindrucksvoll dokumentiert, dass während einer künstlich induzierten Hypotension beide Messmethoden zu vergleichbaren Veränderungen in Relation zu den Ausgangswerten vor der Hypotension kamen (Newell et al. 1994; Lindegaard et al. 1987). Dies spricht für die Konstanz des proximalen ACM-Durchmessers während Blutdruckschwankungen und rechtfertigt den Vergleich CBFV versus CBF in ausgewählten Untersuchungsverfahren.

4.3 Das Messvolumen

Das Messvolumen ist der dreidimensionale Raum mit einer axialen und einer lateralen Auflösung. Dieses wird bei der PW-Dopplersonographie aus dem Dopplerfrequenzspektrum errechnet. Die Ausdehnung ist von sende- und empfangsseitigen Faktoren abhängig. Mit der Pulsdauer und der Schallgeschwindigkeit im Gewebe wird die Größe des Messvolumens beeinflusst. Die Auflösung kann mit Hilfe dieser Variablen berechnet werden. Da die PD auch durch die PRF beeinflusst wird und diese wiederum von der Untersuchungstiefe abhängt, verändert sich die axiale Ausdehnung des Messvolumens bei gleich bleibender Sonde und konstanter Emissionsfrequenz in Abhängigkeit von der Untersuchungstiefe. Mit der Vergrößerung bzw. Verkleinerung des Gain kann das Messvolumen vergrößert bzw. verkleinert werden, was bei der Signaleinstellung zu berücksichtigen ist. Bei sehr kleinem Gain verkleinert sich das Messvolumen. Dies wiederum hat zur Folge, dass nicht mehr das gesamte Gefäßvolumen vom MV erfasst wird. Zusätzlich beeinflusst die unterschiedliche Dicke der Schädelkalotte bei Patienten den Ultraschallstrahl inkonstant und hat einen irregulären Einfluss auf die laterale Ausdehnung der Schallkeule, welche das Messvolumen darstellt. Die axiale Ausdehnung des Messvolumens hat einen erheblichen Einfluss auf die Messung des relativen Intensitätsanstieges. Deshalb sollte das Messvolumen so groß eingestellt werden, dass der komplette Gefäßdurchmesser abgedeckt wird, um alle Anteile des Strömungsspektrums zu detektieren. Die meisten Untersucher wählen Werte zwischen 3 und 10 mm (Diehl et al. 1996; Ringelstein et al. 1990; v. Bündigen et al. 1993).

Wir wählten in der von uns durchgeführten Studie Messvolumina zwischen 6 und 8mm. Ziel war es, sowohl die laminäre Strömung, als auch Strömungsanteile in Wandnähe im Spektrum darzustellen, um sicherzustellen, dass der gesamte Gefäßquerschnitt vom Messvolumen erfasst wurde.

4.4 Methodische Probleme der B-Wellen Detektion

Das mit Hilfe der PW-Dopplersonographie und einer 2 MHz Sonde über 20 Minuten aufgezeichnete CBFV und dann durch Fast Fourier Transformation und durch die Berechnung des Variationskoeffizienten errechneten Frequenzen von 0,5 bis 3 pro Minute entspricht nach heutigem Erkenntnisstand der Amplitude der B-Wellen (Diehl RR et al. 1996).

Sowohl bei den gesunden Kontrollpersonen als auch bei Patienten mit verschiedenen Kopfschmerztypen waren B-Wellen in der ACM feststellbar.

B-Wellen stellen rhythmische Oszillationen im intrakraniellen Druck mit einer Frequenz von 0,5 bis 3 pro Minute dar. Lundberg beschrieb diese erstmals bei intensivpflichtige Patienten mit erhöhtem Hirndruck. Lange Zeit war unklar, wodurch die langsamen Oszillationen der kleinen Hirnarterien generiert werden. Da viele intensivpflichtigen Patienten mit B-Wellen auch ein periodisches Atemmuster zeigten, glaubte Lundberg (Lundberg 1960), dass atembedingte rhythmische Änderungen der intrakraniellen CO₂-Konzentrationen für die Gefäßkaliberschwankungen verantwortlich waren. Da B-Wellen aber auch bei künstlich beatmeten Patienten mit konstanter intraarterieller CO₂-Konzentration ableitbar sind, ist die CO₂-Theorie der B-Wellen nicht haltbar. Bei gesunden Menschen ließen sich ebenfalls B-Wellen nachweisen (Mautner Huppert et al. 1989; Hase et al. 1978; Steinmeier et al. 1996; Lindegaard et al. 1987). Auer beschrieb, dass die Durchmesser der pialen Gefäße mit derselben Frequenz wie B-Wellen schwingen (Auer 1981).

Inzwischen wird vermutet, dass periodische Atmung und B-Wellen durch einen gemeinsamen Generator ausgelöst werden. Auch langsame Oszillationen anderer vegetativer Parameter (z.B. Sympathikusaktivierung, Blutdruck) stehen in enger Korrelation zu den B-Wellen und haben vermutlich mit diesen einen gemeinsamen Generator.

In tierexperimentellen Studien konnte an der Katze gezeigt werden, dass dem Hirndruck synchrone Oszillationen im Gefäßdurchmesser der kleinen pialen Arterien zugrunde liegen (Auer et al. 1983).

Venes gelang es erstmal einen autonomen Rhythmus für die vaskulären Oszillationen zu finden. Er konnte experimentell sichern, dass autonome Aktivität im Hirnstamm, hier insbesondere der Raphesschen Kerne und des Locus coeruleus, für die Oszillationen im Bereich des CBFV verantwortlich sind. Diese Oszillationen wiederum spiegeln die B-Wellen wieder. Durch eine Erhöhung oder Verminderung der Hirnstammaktivität in diesem Bereich, ließ sich auch eine dementsprechende Erhöhung bzw. Verminderung der Amplitude der B-Wellen nachweisen (Venes 1979).

Bei Ratten konnte 1983 erstmals der Nachweis erbracht werden, dass piale Gefäße durch aufsteigende serotonerge Nervenfasern innerviert werden. Diese kommen aus den Raphesschen Kernen im Hirnstamm. Nachdem diese Strukturen zerstört worden waren, kam es zu einem deutlichen Abfall des Serotonins im Bereich der pialen Gefäße (Reinhard et al. 1979, Edvinsson et al. 1983). Dieser Abfall konnte jedoch bei hoher cerebraler Sympathektomie nicht beobachtet werden (Bonvento et al. 1991). Eine Hirnstammregulation der vaskulären Oszillationen über die aufsteigenden serotonergen Ner-

venfasern erscheint deshalb sehr wahrscheinlich. In späteren tierexperimentellen Studien konnten in den kleinen pialen Gefäßen serotonerge Nervenfasern bei verschiedenen Spezies immunhistochemisch nachgewiesen werden (Griffith et al. 1983, Scatton et al. 1985, Bonvento et al. 1990, Morion et al. 1999).

1999 konnte Marco et al. bei Tierexperimenten die Theorie einer neuronalen Entladung aus den Rapheschen Kernen und dem Locus coeruleus, die über Axone den Durchmesser intrakranieller Gefäße beeinflussen, untermauern. Die lokale Injektion von 1mg 5-HAT in die dorsalen Raphesschen Kerne führte zu einer Reduktion von Serotonin in den basalen Arterien. Eine Verminderung der serotonergen Zellantwort von Hirnstammzellen war die Folge. Da diese Zellen mitverantwortlich für den Vasotonus sind, muss davon ausgegangen werden, dass eine Veränderung der serotonergen Aktivität in den cerebralen Arterien der Ratte zu einer Änderung der cerebralen Zirkulation führt. Allgemein bekannt ist, dass Serotonin ein starker Vasokonstriktor ist. Dies wiederum führt bei Aktivierung des Hirnstamms über den oben genannten Effekt zu einer Ausschüttung von Serotonin und nachfolgend zu einer Änderung der cerebralen Durchblutung (Marco et al. 1999).

Auch Bonvento und Cudennec konnten durch elektrische bzw. chemische Stimulation der dorsalen Raphesschen Kerne eine Änderung der Durchblutung nachweisen (Bonvento et al 1989, Cudennec et al. 1993).

Schon 1981 konnte Auer et al. erstmals ein Zusammenhang zwischen den kleinen pialen Gefäßen und den sog. B-Wellen feststellen. So wurde dieselbe Kontraktionsfrequenz der pialen Gefäße wie die Frequenz der B-Wellen nachgewiesen (Auer 1981).

Im Locus coeruleus bei Affen konnten Raichle et al. und Goadsby et al. bei bilateraler elektrischer bzw. chemischer Stimulation eine Abnahme des cerebralen Blutflusses und eine Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität nachweisen. Dieser Effekt konnte allerdings nur bei einer niedrigen Stimulationsrate beobachtet werden (Raichle et al. 1975, 1976, Goadsby et al. 1984). Derselbe Effekt ließ sich auch bei Ratten nach Stimulation des Locus coeruleus nachweisen (De la Torre et al. 1977).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aufsteigenden serotonergen Nervenfasern der dorsalen Raphesschen Kerne und die noradrenergen Nervenfasern des Locus coeruleus durch ihre Entladungen für die Veränderungen der Durchmesser der kleinen pialen Gefäße und somit für die Änderungen des CBFV im Frequenzbereich der B-Wellen verantwortlich sind.

In der vorliegenden Studie konnten wir in einer Tiefe von 45-55 mm, entsprechend dem M1/M2-Segment der ACM, über einen Zeitraum von 20 Minuten bei allen Patienten und bei der Kontrollgruppe B-Wellen nachgewiesen werden. Dieses Phänomen spiegelt die oben beschriebenen rhythmischen Entladungen des Hirnstamms wieder.

4.5 Methodische Probleme der M-Wellen Detektion

M-Wellen mit einer Frequenz von 4-7 pro Minute wurden auf dieselbe Weise wie B-Wellen aufgezeichnet.

Langsame Blutdruckschwankungen wurden bereits seit Beginn der tierexperimentellen Blutdruckuntersuchungen Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben (Mayer 1876). Durch simultane Blutdruck und Sympathikusableitungen ist schon lange bekannt, dass die M-Wellen im Blutdruck mit synchroner Aktivitätsänderung des Sympathikus einhergehen (Weise et al. 1987). Der Sympathikus mit seiner α -Rezeptor vasokonstringierenden Wirkung auf die peripheren Widerstandsgefäße gilt nach gegenwärtigem Erkenntnisstand auch als der wesentliche Effektor der neuronalen Blutdruckregulation (Wieling 1992). Der Sympathikus wiederum wird von übergeordneten Kontrollzentren, dem Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata, gesteuert.

Die M-Wellen nehmen in der Regel im Stehen deutlich zu (Müller et al. 1991). Diese Erfahrung lässt sich sehr gut durch eine Zunahme der Sympathikusaktivität im Stehen erklären. Bei einigen Probanden und Patienten nehmen diese Blutdruckoszillationen im Stehen derart zu, dass es während der Wellentäler der Oszillationen zu leichten orthostatischen Beschwerden kommen kann. Ergebnisse anderer Autoren lassen ebenfalls darauf schließen. Bei Patienten mit dem sog. „Postural orthostatic tachycardia“ Syndrom (POTS) konnten sie trotz eines normalen Blutdrucks eine orthostatische Dysregulation feststellen. Beim POTS liegt wahrscheinlich ein Ungleichgewicht in der cerebralen Autoregulation vor. Im TCD sind solche Ereignisse auch durch eine Veränderung der M-Wellen Aktivität gemessen worden (Diehl et al. 1999; Novak et al. 1998; Low et al. 1999, Grubb et al. 1997).

Auch die autonomen hemisphärischen Zentren zeigen Unterschiede in ihrer Aktivität (Klingelhofer et al. 1997). So steigt die Herzfrequenz nach Inaktivierung der linken Hemisphäre. Nach Ausschalten der rechten Hemisphäre sinkt die Herzfrequenz (Zamrini et al. 1990, Heckmann et al. 1999). Der insuläre Kortex ist die wichtigste Hirnstruktur für die Kontrolle der sympathischen und parasympathischen Aktivität. Diese Hirnstruktur ist für die kardiovaskuläre Regulation mitverantwortlich. So wird z. B. der

sympathische Tonus der betreffenden Gefäße durch Reizung der linken Inselregion erhöht, wohingegen die Reizung der rechten Inselstruktur zu einer Steigerung der parasympathischen Aktivität führt (Oppenheimer et al. 1992).

Unsere Ergebnisse weisen auf ein parasympathisches-sympathisches Ungleichgewicht hin. Die Ursache dieser Dysfunktion könnte eine Adaptation an chronischen Stress sein.

4.6 B-Wellen bei Patienten mit Migräne

In der vorliegenden Untersuchung konnten wir eine signifikante bilaterale Erhöhung der Amplitude des CoV bei Patienten mit Migräne nachweisen. Dieser Effekt konnte bei Patienten mit CKST und Normalprobanden nicht festgestellt werden.

Unter der Annahme das B-Wellen durch die Entladung von serotonergen Fasern im Locus coeruleus und von noradrenergen Fasern in den Rapheschen Kernen generiert werden, könnte dies auf eine Dysfunktion im Bereich der Hirnstammkerne hinweisen. Dysfunktionen im Bereich der Hirnstammkerne, welche in die Antinozizeption und in die Kontrolle der intracerebralen Gefäßregulation involviert sind, können die vielen unterschiedlichen klinischen Symptome der Migräne z. T. erklären (Raskin et al. 1987; Lance 1990; Lance et al. 1983).

So scheinen vaskuläre Ursachen nicht mehr die Hauptursache für den Kopfschmerz bei Migränikern zu sein. Raskin et al. (1987) untersuchten erstmals Patienten mit migräneartigen Episoden nach stereotaktischen Operationen, bei denen das periaquäduktale Grau und hier insbesondere die dorsalen Rapheschen Kerne verletzt wurden.

Bei neun Patienten mit rechtsseitigen Kopfschmerzen, welche 6 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome untersucht wurden, zeigte sich im Vergleich zum anfallsfreien Intervall eine signifikant höhere Durchblutung im Bereich des Cingulus, des auditorischen Assoziationskortex und des visuellen Kortex. Ein deutlicher Anstieg des CBFV konnte ebenfalls im Bereich der Hirnstammkerne verzeichnet werden (Raskin et al. 1987).

Zusätzlich spielt eine Dysfunktion im Bereich des trigeminalen nozizeptiven Systems eine wesentliche Rolle. Die oben beschriebenen Verbindungen zwischen verschiedener Hirnstammkerne und den pialen Gefäßen, führten zu der Annahme einer Dysfunktion im Bereich dieser Hirnstammkerne und des trigeminalen Systems bei Migränikern. Dieses Ungleichgewicht spielt eine große Rolle für den cerebralen Blutfluss, da das trigeminale System direkt nach Stimulation eine Erhöhung des cerebralen Blutflusses bewirkt (Goadsby et al. 1993).

Bei tierexperimentellen Studien konnte bei elektrischer Stimulation des Locus coeruleus bei Katzen und Affen eine frequenzabhängige Vasokonstriktion des internen und eine Vasodilatation der externen cerebralen Blutversorgung nachgewiesen werden (Lambert 1984; Goadsby et al. 1984, 1982, 1985).

Weiller et al. (1995) berichteten ebenfalls über eine deutliche Zunahme der neuronalen Aktivität in bestimmten Regionen des Hirnstammes bei Patienten während und nach eines Migräneanfalls. Die erhöhte Aktivität war kontralateral zu den Kopfschmerzen. Das Maximum des Anstiegs fand sich dort, wo sich die dorsalen Rapheschen Kerne und der Locus coeruleus befinden. Eine Dysfunktion im Bereich dieser Hirnkernstrukturen, welche in die Antinozizeption und in die extra- und intracerebralen Gefäßregulationen involviert sind, könnten eine hinreichende Erklärung für die vielfältigen Symptome einer Migräne geben. Die Aktivitätserhöhungen liegen also im Bereich von neuroanatomischen Strukturen, die schmerzmodulierende Eigenschaften besitzen. Unsere Daten stimmen also mit PET-Daten überein, welche eine Aktivitätsänderung während und nach eines Migräneanfalls in den anatomischen Strukturen der dorsalen Rapheschen Kerne und im Locus coeruleus zeigten (Weiller et al. 1995; Goadsby et al. 1998; Diener 1997).

Schmerzmodulierende Strukturen im Hirnstamm und Mittelhirn, insbesondere hier die dorsalen Rapheschen Kerne und das periaquäduktale Grau, spielen also eine wesentliche Rolle in der Auslösung der Migräne. Veloso et al. (1998) berichten über 64 Patienten, die wegen Rückenschmerzen oder Amputationsschmerzen an den Beinen mit Hilfe von Tiefenelektroden schmerztherapeutisch behandelt wurden. Bei 48 Patienten wurde das periaquäduktale Grau, bei 12 der sensible Thalamus und bei 4 die Capsula interna elektrisch stimuliert. 16 Patienten entwickelten in der Folgezeit bei der Stimulation Kopfschmerzen und zwar auf der ipsilateralen Seite. Die meisten Patienten beschrieben den Schmerz als pulsierend und pochend. Diese Studie belegt, dass es bei einem Teil von Menschen bei Stimulation von schmerzmodulierenden Systemen insbesondere des periaquäduktalen Graus und der dorsalen Rapheschen Kerne zu halbseitigen Kopfschmerzen kommen kann (Veloso et al. 1998).

Abschließend lässt sich sagen, dass unsere Daten eine Dysfunktion von Hirnstammkerngebieten bei Patienten mit Migräne unterstützen. Diese Abnormitäten wurden nicht bei Patienten mit CKST beobachtet. Unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen dieser beiden Kopfschmerztypen sind sehr wahrscheinlich. Die Daten bestätigen PET-Resultate bei Migränikern und geben weiterhin Einblick in die autonomen Verän-

derungen der Hirnkernstrukturen bei diesen Patienten. Welche Veränderungen der B-Wellen bei Migränepatienten vor, während und nach einem Migräneanfall auftreten, wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Denkbar wären hier Untergruppen von Personen zu erkennen, die z. B. eine unterschiedliche Prophylaxe nehmen.

4.7 M - Wellen bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen

Unter der Annahme, dass M-Wellen Aktivität im CBFV Ausdruck einer peripheren sympathischen Aktivität ist und im peripheren Blutdruckkurven gesehen werden kann, sprechen unsere Resultate für eine sympathische Down regulation bei Patienten mit CKST. Ähnliche Resultate wurden durch andere Arbeitsgruppen bestätigt, die eine Verminderung nicht nur der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe, sondern auch Zeichen für eine Verminderung der sympathischen Aktivität in autonomen Testungen bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen fanden. Pogacnik et al. und Evers et al. konnten nachweisen, dass es bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen bei verschiedenen Tests der kardiovaskulären Funktionen zu einer signifikanten Erniedrigung der sympathischen Aktivität kommt (Pogacnik et al. 1993; Mikamo et al. 1989; Evers et al. 1998).

Die Ergebnisse der Testung des kardialen Reflexes zeigten eine signifikante sympathische Hypofunktion bei Patienten mit CKST im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Dies könnte ein Resultat einer chronischen Konfrontation mit dem Schmerz und Teil eines Mechanismus für Adaptation sein.

Das vaskuläre Faktoren darüber hinaus in die Ätiologie des CKST hineinspielen, konnte Heckmann 1998 bei Patienten mit CKST mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) unter Ruhebedingungen durch eine signifikante Reduktion der mittleren Strömungsgeschwindigkeit nachweisen. Dies würde auf einen verminderten basalen Vaso-tonus hinweisen, der eine Vasodilatation des cerebralen Gefäßsystems zur Folge hätte (Heckmann et al. 1998). Hannerz kam zu ähnlichen Ergebnissen, die auf eine mögliche autonome Dysfunktion mit vermehrter Dilatation intrakranieller Kapazitätsgefäße bei Patienten mit CKST zeigt (Hannerz et al. 1998).

Wir wiesen eine Erniedrigung der M-Wellen Aktivität bei Patienten mit CKST nach, was nicht bei Patienten mit Migräne gelang. Diese Erniedrigung der M-Wellen Aktivität könnte Hinweise auf eine erniedrigte sympathische Funktion bei CKST geben. Der zugrunde liegende Mechanismus für diese Erniedrigung wird wahrscheinlich eine Adaptation an den chronischen Stress sein, welcher zu einer Aktivitätsänderung im Be-

reich des sympathischen-parasympathischen Gleichgewichts geführt hat. Dies könnte zu einer Änderung der sympathischen Aktivität ausgelöst durch den chronischen Schmerz geführt haben. Diese Hypothese wird durch weitere Studien der spontanen Oszillationen der Herzfrequenz und des Blutdrucks bei chronischen Spannungskopfschmerzpatienten untermauert werden müssen.

5. Zusammenfassung

Das cerebrale Blutflussvolumen ist nicht konstant, es zeigt vielmehr langsame Oszillationen von verschiedenen Frequenzen. Langsame rhythmische Oszillationen des intrakraniellen Drucks und des cerebralen Blutflussvolumens mit einer Wellenlänge von 0,5-3 Zyklen pro Minute wurden erstmals 1960 von Lundberg während der Aufzeichnung des intrakraniellen Drucks beschrieben. Oszillationen im intrakraniellen Druck werden durch rhythmische Änderungen des Durchmessers der kleinen cerebralen Gefäße verursacht (Mautner Huppert et al. 1989, Diehl et al. 1991, Newell et al. 1992).

Die Ursache für die Veränderungen im Bereich des Gefäßdurchmessers war lange Zeit unklar. Mittlerweile gibt es Hinweise durch tierexperimentelle Studien, dass diese Gefäßoszillationen der Widerstandsgefäße durch monoaminerge Zentren im Mittelhirn und der Pons generiert werden (Tindall et al. 1975, Venes et al. 1979, Scheinberg et al. 1968, Auer et al. 1983). Die Neuronen vom noradrenergen Locus coeruleus und der serotonergen Rapheschen Kerne enden an der glatten Gefäßmuskulatur der pialen Gefäße (Reinhard et al. 1979, Marco et al. 1999). Aus diesen tierexperimentellen Studien geht hervor, dass diese rhythmischen Entladungen aus dem Locus coeruleus und den Raphekernen für die Frequenz und die Amplitude der B-Wellen verantwortlich sind (Maeda 1986).

Bei der Migräne besteht meist eine Aktivierung kortikaler Neurone durch externe oder interne unspezifische Reize, deren Impulse zum Hirnstamm weitergeleitet werden (Dienar 1996). Die Aktivierung des cingulären, auditorischen und visuellen Assoziationskortex sowie des Hirnstamms konnte mit Hilfe des PET gezeigt werden (Weiller et al. 1995). 20 bis 30 Minuten nach Abklingen der Vasokonstriktion kommt es zu einer Gegenreaktion. Verschiedene Neurotransmitter führen zu einer erhöhten Vasodilatation und zu einer Erregung perivaskulärer pialer arterieller Nozizeptoren (Olesen et al. 1991).

M-(Mayer) Wellen wurden erstmals 1876 beschrieben. Mayer beschrieb langsame Blutdruckveränderungen bei Tieren (Mayer 1876). Diese Änderungen im systemischen arteriellen Blutdruck mit einer Frequenz von 4-7 Zyklen pro Minute erzeugen ebenfalls eine Veränderung im Bereich des cerebralen Blutflussvolumens. Von Studien, die gleichzeitig die periphere autonome Aktivität und den arteriellen Blutdruck aufzeichnen, ist bekannt, dass die M-Wellen bei liegenden Probanden mit der Entladung von sympathischen und parasympathischen Neuronen korrelieren (Fernandez de Molina et al. 1965, Preiss et al. 1974). Ein Ungleichgewicht im autonomen Nervensystem bei Pa-

tienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen konnte nachgewiesen werden (Pogacnik et al. 1993).

Auf Grundlage dieser Ergebnisse, formulierten wir folgende Hypothesen:

- I. Unterscheiden sich B-Wellen bei Gesunden und Schmerzpatienten?
- II. Lassen sich signifikante Unterschiede in der Amplitude der B-Wellen bei Migränepatienten, Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und Normalprobanden darstellen?
- III. Lässt sich ein Ungleichgewicht in der autonomen Aktivität bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen in einer verringerten Aktivität der M-Wellen im Vergleich zu Normalprobanden zeigen.

In der vorliegenden Studie wurde bei 30 Migränepatienten im schmerzfreien Intervall, 28 Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und bei einer Kontrollgruppe mit 30 Probanden bitemporal die ACM in einer Tiefe von 45-55mm 15-20 Minuten lang gemessen. Danach wurde eine Fast Fourier Transformation über 15 Minuten CBFV berechnet. Um eine quantitative Messung der Amplitude des spontanen CBFV herauszufinden, wurde der so genannte „Coefficient of Variation“ (CoV) für die B- und M-Wellen berechnet (Diehl et al. 1997, Diehl et al. 1991).

Das cerebrale Blutflussvolumen (CBFV) wird durch autonome Aktivität beeinflusst. Die langsamen Oszillationen im Bereich der B- und M-Wellen beschreiben dieses Phänomen. B-Wellen sind nicht nur bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, sondern auch bei gesunden Probanden beobachtet worden (Hase et al. 1978, Mautner Huppert et al. 1989). Ein autonomer Hirnstammrhythmus wird als der direkte Pacemaker für die Oszillationen im Bereich der B-Wellen vermutet (Einhäupl et al. 1986, Maeda 1986). Andere Experimente unterstützen die Theorie einer neuronalen Störung bei Patienten mit Migräne im Bereich des Locus coeruleus und der dorsalen Rapheschen Kerne, welche für die Änderungen im Gefäßdurchmesser verantwortlich sind (Reinhard et al. 1979, Marco et al. 1999). Unter der Annahme, dass serotonerge Neuronen in der Generierung der B-Wellen mit eingeschlossen sind, vermuten wir, dass es bei Migränepatienten zu einer Abnormalität im Bereich der B-Wellen kommt als Zeichen einer Hirnstammdysfunktion. Die Daten ergaben bei Migränepatienten eine signifikante bilaterale Erhöhung des Variationskoeffizienten. Dies weist auf eine Erhöhung der B-

Wellen Amplitude im cerebralen Blutfluss bei Patienten mit Migräne im Vergleich zu Gesunden und Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen hin. Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie einer Dysfunktion bestimmter Hirnstammkerne bei Patienten mit Migräne. So spielen Dysfunktionen im Bereich der Hirnstammkerne, welche in die Antinozizeption und in die Kontrolle der intracerebralen Gefäße involviert sind, eine entscheidende Rolle. Dies ist eine Erklärung für die unterschiedlichen klinischen Symptome der Migräne. Diese Abnormitäten der B-Wellen wurden nicht bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen beobachtet. Die vorliegenden Daten bestätigen des weiteren PET- Resultate bei Migränikern (Weiller et al. 1995) und geben weiterhin Einblick in die verschiedenen Modulationen der Hirnkernstrukturen bei diesen Patienten. In der Zukunft wird die Untersuchung der B-Wellen bei Migränapatienten vor, während und nach einem Migräneanfall notwendig sein, um weitere funktionelle Variationen der Hirnkernstrukturen zu untersuchen und eventuell Anhaltspunkte über den Einfluss therapeutischer Intervention zu geben.

Wir konnten eine Erniedrigung der M-Wellen Aktivität bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen nachweisen. Diese Erniedrigung der M-Wellen-Aktivität beweist eine erniedrigte vasomotorische Funktion bei chronischen Spannungskopfschmerzen (Pogacnik et al.1993; Mikamo al. 1989; Evers et al. 1998). Der zugrunde liegende Mechanismus für diese Erniedrigung ist wahrscheinlich eine Adaptation an chronischen Stress. Dies führt zu einer Aktivitätsänderung des autonomen Systems. Theoretisch könnte auch eine Erniedrigung der sympathischen Aktivität die Entstehung eines chronischen Spannungskopfschmerzes begünstigen. Unsere Ergebnisse konnten das Problem, ob die Erniedrigung der sympathischen Aktivität ein pathophysiologischer Mechanismus oder ob dieses Ungleichgewicht eine unspezifische Reaktion auf den chronischen Schmerz ist, nicht klären. Dies sollte durch weitere Studien gesichert werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

ABP	arterieller Blutdruck
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
CBFV	cerebrales Blutflussvolumen
CKST	chronischer Spannungskopfschmerz
CPM	Cycles per minute
CVR	cerebrovaskulärer Widerstand
CW	Continuous-wave
dB	Dezibel
FFT	Fast Fourier Transformation
GHz	Gigahertz
HT ₃	Serotoninrezeptor
ICP	intrakranieller Druck
IHS	International Headache Society
MHz	Megahertz
MV	Messvolumen
MW	Mittelwert
PD	Pulsdauer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POTS	Postural orthostatic tachycardia Syndrom
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PW	Pulsed-wave
SD	Standardabweichung
TCD	transkranielle Dopplersonographie

7. Literaturverzeichnis

7.1 Monographien

- Aaslid R (1982) Transcranial Doppler Sonography. *Springer, Wien, New York*
- Bündigen HJ , von Reutern GM (1993) Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien. *Stuttgart: Georg Thieme Verlag*
- Diehl RR, Berlitz P (1996) Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie. *Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York.*
- Diener HC, Maier C (1997) Das Schmerztherapiehandbuch. *Urban & Schwarzenberg, München*
- Schmidt RF, Thews G (1995) Physiologie des Menschen. 26. Aufl. *Springer, Berlin*
- Spiegel MR (1984) Fourier Analysis: Theorie und Anwendung. *McGraw-Hill, Düsseldorf.*
- Stearns SD, Hush DR (1994) Digitale Verarbeitung analoger Signale. *Oldenburg, München*
- Widder B (1987) Transkranielle Dopplersonographie bei cerebrovaskulären Erkrankungen. *Berlin, Springer-Verlag*

7.2 Beitragswerke

- Auer LM (1981) Rhythmic patterns of pial vessels to neurogenic and metabolic stimuli and blood pressure changes. In: CervosNavarro J, Fritschka E(eds.) Cerebral microcirculation and metabolism. *New York: Raven Press, pp271-277*
- Helmich P, Hesse E (1991) Psychosoziale Kompetenz in der ärztlichen Primärversorgung. *Springer Verlag, pp240-243*
- Higashi S, Yamamoto S, Hashimoto M, Fujii H, Ito H, Kogure Y, Tokuda K (1989) The role of Vasomotor centre and adrenergic pathway in B-waves. In: Hoff JT, Betz AL (Hg): Intracranial Pressure VII. *Springer, Berlin, pp217-219*
- International association of the study of pain (1979) Pain. Band 6, pp248-252
- Maeda H (1986) Intracranial Pressure IV. *Springer Verlag, pp51-155*
- Wieling W (1992) Recording of the heart rate and blood pressure. In: Bannister R, Mathias CJ (Hg): Autonomic Failure: A textbook of clinical disorders of autonomic nervous system. *Oxford University Press, Oxford, pp291-311*
- Zieglgänsberger W (1986) Central control of nociception. In: Handbook of Physiology – The nervous System IV 581-645. Montcastle UB, Bloom FE, Gliner SR (eds). Wil-

liam & Wilkins, Baltimore Raichle ME, Eichling JO, Grubb RL, Hartman BK (1976) Central noradrenergic regulation of brain microcirculation. In H.M. Pappius and W. Feindel (Eds.) Dynamics of Brain Edema. *Springer, New York*, pp.11-17

7.3 Zeitschriften

Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H (1989) Cerebral Autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 20:45-52

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* Dec;57(6):769-74

Ackerstaff RG, Keunen RW, van Pelt W, Montauban van Swijndregt AD, Stijnen T (1990) Influence of biological factors on changes in mean cerebral blood flow velocity in normal ageing: a transcranial Doppler study. *Neurol Res* Sep;12(3):187-91

Andersson HI, Ejlerthsson G, Leden I, Schersten B. Impact of chronic pain on health care seeking, self care, and medication. Results from a population-based Swedish study. : *J Epidemiol Community Health* 1999 Aug;53(8):503-9

Arnolds BJ, Kunz D, von Reutern GM (1989) Spatial resolution of transcranial pulsed Doppler technique in vitro evaluation of the sensitivity distribution of the sample volume. *Ultrasound Med Biol* 15(8):729-35

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J (1999) Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. *Pain* 79:201-5

Auer LM, Gallhofer B (1981) Rhythmic activity of cat pial vessels in vivo. *Eur Neurol* 20(6):448-68

Auer LM, Sayama I (1983) Intracranial pressure (B-waves) caused by oscillations in cerebrovascular volume. *Acta Neurochir (Wien)* 68(1-2):93-100

Avoli M, Drapeau C, Louvel J, Pumain R, Olivier A, Villemure JG (1991) Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. *Ann Neurol* 30:589-596

Bendtsen L, Jensen R, Hindberg I, Gammeltoft S, Olesen J (1997) Serotonin metabolism in chronic tension-type headache. *Cephalgia* 17:843-8

Bonvento G, Lacombe P, MacKenzie ET, Fage D, Benavides J, Rouquier L, Scatton B (1991) Evidence for differing origins of serotonergic innervation of major cerebral arteries and small vessels in the rat. *J Neurochem* Feb;56(2):681-9

- Bonvento G, Lacombe P, MacKenzie ET, Rouquir L, Scatton B, Seylaz J (1990) Differential effects of electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus and of cervical sympthectomy on serotonin and noradrenaline concentrations in major cerebral arteries and pial vessels in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* Jan;10(1):123-6
- Bonvento G, Lacombe P, Seylaz J (1989) Effects of electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus on local cerebral blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* Jun;9(3):251-5
- Connor HE, Stubbs CM, Feniuk W, Humphrey PP (1992) Effect of sumatriptan, a selektive 5-HT₁-like receptor agonist, on pial vessel diameter in anaesthetised cats. *J Cereb Blood Flow Metab* May;12 (3):514-9
- Cudennec A, Bonvento G, Duverger D, Lacombe P, Seylaz J, MacKenzie ET (1993) Effects of dorsal raphe nucleus stimulation on cerebral blood flow and flowmetabolism coupling in the conscious rat. *Neuroscience* Jul;55(2):395-401
- De Benedettis G, Lorenzetti A, Pieri A (1990) The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. *Pain* 40:65-75.
- De la Torre JC, Surgeon JW, Walker RH (1977) Effects of locus coeruleus stimulation on cerebral blood flow in selected brain regions, *Acta neurol Scand* Suppl. 64:104-105
- Demolis P, Chalon S, Giudicelli JF (1993) Repeatability of transcranial Doppler measurements of arterial blood flow velocities in healthy subjects. *Clin Sci (Colch)* Jun;84(6):599-604
- Diehl B, Diehl RR, Stodieck SR, Ringelstein EB (1997) Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocities in middle cerebral arteries in control subjects and patients with epilepsy. *Stroke* Dec;28(12):2457-9
- Diehl RR, Diehl B, Sitzler M, Hennerici M (1991) Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity in normal humans and in patients with carotid artery disease. *Neurosci Lett* Jun 10;127(1):5-8
- Diehl RR, Linden D, Chalkiadaki A, Diehl A (1999) Cerebrovascular mechanisms in neurocardiogenic syncope with and without postural tachycardia syndrome. *J Auton Nerv Syst* May 28;76(2-3):159-66
- Diehl RR, Linden D, Chalkiadaki A, Ringelstein EB, Berlitz P (1996) Transcranial Doppler during neurocardiogenic syncope. *Clin Auton Res* Apr;6(2):71-4

- Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P (1995) Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke* Oct;26(10):1801-4
- Diener HC (1996) Technische Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerz: Was ist notwendig und erforderlich ? *Der Schmerz*.10:135-139
- Diener HC (1999) How can PET scans help us understand headache mechanisms? *Cephalalgia* Mar;19 Suppl 23:15-6; discussion 16-8
- Diener HC, May A (1993) Pathophysiology of migraine Z Arztl Fortbild (Jena) Jun 12;87 (6):459-63
- Diener HD (1997) Positron Emission Tomography Studies in Headache. *Headache* 37 (10):622-625
- Doppler C (1842) Über das farbige Licht der Sterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Versuch einer der Bradley'sche Aberrationstheorie als integrierenden Theil in sich einschließenden allgemeinen Theorie. *Abh kgl böhm Ges Wiss Prag* 465-82
- Droste DW, Krauss JK, Berger W, Schuler E, Brown MM (1994) Rhythmic oscillations with a wavelength of 0.5-2 min in transcranial Doppler recordings. *Acta Neurol Scand* Aug;90(2):99-104
- Ebersberger A, Schaible H-G, Auerbeck B, Richter F (2001) Is there a correlation between spreading depression, neurogenic Inflammation, and Nociception that might cause Migraine Headache. *Ann Neurol* 49:7-13
- Edvinsson L, Degenre A, Duverger D, MacKenzie ET, Scatton B (1983) Central serotonergic nerves project to the pial vessels of the brain. *Nature* Nov 39;306(5938):55-7
- Einhäupl K, Garner C, Dirnagl U, Schmieder G, Schmiedek P, Kufner G, Rieder J (1986) Oscillations of ICP related to cardiovascular parameter. *Journal* 6:290-299
- Evers S, Voss H, Bauer B, Soros P, Husstedt IW (1998) Peripheral autonomic potentials in primary headache and drug-induced headache. *Cephalalgia* May;18(4):216-21
- Fernandez de Molina A, Perl ER (1965) Sympathetic activity and the systemic circulation in the spinal cat. *J Physiol* Nov;181(1):82-102
- Ferrari MD, Saxena PR (1993) On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* Jun;13(3):151-65
- Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G (1983) Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* Jul;63(3):844-914

- Gallagher RM, Verma S. Managing pain and comorbid depression: A public health challenge. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999 Jul;4(3):203-20
- Gebershagen U (1986) Organisierte Schmerzbehandlung – Eine Standortbestimmung. *Der Internist* 27: 459-469
- Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W (1993) Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* May;32(5):737-41; discussion 741-2
- Goadsby PJ, Edvinsson L (1993) The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* Jan;33(1):48-56
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R (1990) Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* Aug;28(2):183-7
- Goadsby PJ, Fields HL (1998) On the functional anatomy of migraine. *Ann Neurol* 43:272
- Goadsby PJ, Hoskin KL (1998) Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by craniovascular stimulation through a 5HT_{1B/1D}-receptor: a central action in migraine? *Ann Neurol* 43:711-718
- Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW (1982) Differential effects on the internal and external carotid circulation of the monkey evoked by locus coeruleus stimulation. *Brain Res* Oct 14;249(2):247-54
- Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW (1983) Effects of locus coeruleus stimulation on carotid vascular resistance in the cat. *Brain Res* Nov 14;278(1-2):175-83
- Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW (1984) The peripheral pathway for extracranial vasodilation in the cat. *J Auton Nerv Syst* Apr;10(2):145-55
- Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW (1985) The mechanism of cerebrovascular Vasoconstriction in Response to Locus Coeruleus Stimulation. *Brain Research* 326 213-217
- Göbel H (1994) Effect of peppermint and eucalyptus oil of preparations on neurophysiological and experimental algosimetric headache parameters. *Cephalgia* 14:228-234
- Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D (1994) The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of headache classification of the International Headache Society. *Cephalgia* 14:97-106
- Grichnik KP, Ferrante FM (1991) The difference between acute and chronic pain. *Mt Sinai J Med* May 58(3):217-20

- Griffith SG, Burnstock G (1983) Immunohistochemical demonstration of serotonin in nerves supplying human cerebral and mesenteric blood-vessels. Some speculations about their involvement in vascular disorders. *Lancet* Mar 12;1(8324):561-2
- Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K (1997) The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* Sep;20(9 Pt 1):2205-12
- Hannerz J, Jøgestrand T. (1998) Is chronic tension headache a vascular headache? The relation between chronic tension-type headache and cranial hemodynamics. *Headache* 38:668-75
- Hase U, Reulen HJ, Schubert R, Schürmann K (1978) The course of intracranial pressure and volume-pressure relationships following extirpation of meningiomas and astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien)* 44(3-4):161-71
- Headache Classification Committee of International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988; 8 (suppl 7):1-97
- Heckmann JG, Hilz MJ, Katalinic A, Marthol H, Mück-Weymann M, Neundorfer B (1998) Myogenic cerebrovascular autoregulation in migraine measured by stress transcranial Doppler sonography. *Cephalalgia* Apr;18(3):133-7
- Heckmann JG, Hilz MJ, Hagler H, Mück-Weymann M, Neundörfer B (1999) Transcranial Doppler sonography during acute 80 degrees head-down tilt (HDT) for the assessment of cerebral autoregulation in humans. *Neurol Res* Jul;21(5):457-62
- Heistad DD, Marcus ML, Abboud FM (1978) Role of large arteries in regulation of cerebral blood flow in dogs. *J Clin Invest* Oct;62(4):761-8
- Humphrey PP (1991) 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *J Neurol* 238 Suppl 1:S39-44
- Jensen R (1999) Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalgia* 19:602-21
- Kaneko Z, Kotani H, Komuta K, Satomura S (1961) Studies on peripheral circulation by „ultrasonic blood-rheograph“. *Jap Circ J* 25:203-213
- Karwautz A, Wöber C, Lang T, Böck a, Wagner-Ennsgraber C, Vesley C, Kienbacher C, Wöber-Bingöl C (1999) Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and tension-type headache: a controlled study to review of the literature. *Cephalgia* 19:32-43

- Kety SS (1949) The physiology of the human cerebral circulation. *Anaesthesiology* 10:610-613
- Klingelhofer J, Matzander G, Sander D, Schwarze J, Boecker H, Bischoff C (1997) Assessment of functional hemispheric asymmetry by bilateral simultaneous cerebral blood flow velocity monitoring. *J Cereb Blood Flow Metab* May 17(5):577-85
- Kopfschmerz-Klassifikations-Komitee der Internationalen Headache Society Klassifikation und diagnostische Kriterien für Kopfschmerzerkrankungen, Kopfneuralgien und Gesichtsschmerz. *Nervenheilkunde*. 1989;8: 161-203
- Lance JW (1990) A concept of migraine and the search for the ideal headache drug. *Headache* Jan;30(1 Suppl):17-23; discussion 24-8
- Lance JW (1991) 5-Hydroxytryptamine and its role in migraine. *Eur Neurol* 31 (5):279-81
- Lance JW (1993) Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* Jun; 43(6 Suppl 3):S11-5
- Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW (1983) Brainstem influences on the cephalic circulation: experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache* Nov;23(6):258-65
- Langemark M, Bach FW, Jensen TS, Oelsen J (1993) Decreased nociceptive flexion reflex threshold in chronic-type headache. *Arch Neurol* 50:1061-4
- Lauritzen M, Skyhoj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB (1983) Changes in the regional cerebral blood flow during course of classic migraine attacks. *Ann. Neurol* 13:633-641
- Lauritzen M (2001) Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 21:757-760
- Leao AAP (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7:359-390
- Lindgaard KF, Lundar T, Wiberg J, Sjöberg D, Aaslid R, Nornes H (1987) Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements. *Stroke* Nov-Dec;18(6):1025-30
- Low PA, Novak V, Spies JM, Novak P, Petty GW (1999) Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Am J Med Sci* Feb;317(2):124-33
- Lundberg N (1960) Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl.*149: 1-193

- Maeda H, Etani H, Handa N, Tagaya M, Oku N, Kim BH, Naka M, Kinoshita N, Nukada T, Fukunaga R (1990) A validation study on the reproducibility of transcranial Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 16(1):9-14
- Marco EJ, Moreno MJ, de Pablo AL (1999) Local treatments of dorsal raphe nucleus induce changes in serotonergic activity in rat major cerebral arteries. *Stroke* Aug;30(8):1695-701
- Mautner-Huppert D, Haberl RL, Dirnagl U, Villringer A, Schmiedek P, Einhaupl K (1989) B-waves in healthy persons. *Neurol Res* Dec;11(4):194-6
- Mayer S (1876) Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. Über spontane Blutdruckschwankungen. *Sächs Akad Wiss Sitz Math Naturw* 74:281-307
- Mayevsky A, Doron A, Manor T, Meilin S, Zarchim N, Ouaknine GE (1996) Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 740:268-274
- Mazzotta G, Sarchielli P, Gaggioli A, Gallai V (1997) Study of pressure pain and cellular concentrations of neurotransmitters related to nociception in episodic tension-type headache patients. *Headache* 37:565-71.
- Mikamo K, Takeshima T, Takahashi K (1989) Cardiovascular sympathetic hypofunction in muscle contraction headache and migraine. *Headache* Feb;29(2):86-9
- Morion LP, Meyer-Bernstein EL (1999) The ascending serotonergic system in the hamster: comparison with projections of the dorsal and median raphe nuclei. *Neuroscience* 91(1):81-105
- Moskowitz MA (1993) Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* Jun;43 (6 Suppl 3):16-20
- Müller HR, Casty M, Moll R, Zehnder R (1991) Response of middle cerebral artery volume flow to orthostasis. *Cerebrovasc Dis* 1:82-89
- Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR (1994) Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* Apr;25(4):793-7
- Newell DW, Aaslid R, Stooss R, Reulen HJ (1992) The relationship of blood flow velocity fluctuations to intracranial pressure B waves. *J Neurosurg* Mar;76(3):415-21
- Nistico G, Nappi G (1993) Locus coeruleus, an integrative station involved in the control of several vital functions. *Funct Neurol* Jan-Feb;8(1):5-25
- Novak V, Novak P, Spies JM, Low PA (1998) Autoregulation of cerebral blood flow in normal ageing: a transcranial Doppler study. *Neurol Res* Sep;12(3):187-91

- Oestergaard S, Russell MB, Bendtsen L, Olesen J (1997) Increased familial risk of chronic tension type headache. *Br Med J* 314:1092-3
- Olesen J, Edvinsson L (1991) Migraine: a research field matured for the basic neurosciences. *Trends Neurosci* Jan;14(1):3-5
- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC (1992) Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* Sep;42(9):1727-32
- Pogacnik T, Sega S, Mesec A, Kiauta T (1993) Autonomic function testing in patients with tension-type headache. *Headache* Feb;33(2):63-8
- Preiss G, Polosa C (1974) Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol* Mar;226(3):724-30
- Raichle ME, Hartman BK, Eichling JO Sharpe LG (1975) Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc Nat Acad Sci USA* 72 3726-3730.
- Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S (1987) Headache may arise from perturbation of brain. *Headache* Sep;27(8):416-20
- Reinhard JF Jr, Liebmann JE, Schlosberg AJ, Moskowitz MA (1979) Serotonin neurons project to small blood vessels in the brain. *Science* Oct 5;206(4414):85-7
- Richardson BP, Engel G (1986) The pharmacology and function of 5-HT₃ receptors. *TINS* 9: 424-429
- Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM (1990) Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound Med Biol* 16(8):745-61
- Saunders C, Salles-Cunha S, Andros G (1990) Transcranial Doppler: Reproducibility of velocity measurements in the middle cerebral artery. *J vasc Technol* (14):30-32
- Scatton B, Duverger D, L'Heureux R, Serrano A, Fage D, Nowicki JP, MacKenzie ET (1985) Neurochemical studies on the existence, origin and characteristics of the serotonergic innervation of small pial vessels. *Brain Res* Oct 21;345(2):219-29
- Scharff T, Turk DC, Marcus DA (1995) Psychosocial and behavioral characteristics in chronic headache patients: support for a continuum and dual-diagnostic approach. *Cephalgia* 15:216-23
- Scheinberg P (1968) Evidence for a brain stem center regulating CBF. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*;102:VI:C

- Shimomura T, Awaki E, Kowa H, Takahashi K (1991) Treatment of tension-type headache with tizanidine hydrochloride: is efficacy and relationship to the plasma MHPG concentration. *Headache* 31:601-604
- Sliwka U, Krasney JA, Simon SG, Schmidt P, Noth J (1998) Effects of sustained low-level elevations of carbon dioxide on cerebral blood flow and autoregulation of the intracerebral arteries in humans. *Aviat Space Environ Med* Mar;69(3):299-306
- Society HcCotIH Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia's and facial pain. *Cephalgia*. 1988;8,(suppl 7):1-96
- Sorteberg W, Langmoen IA, Lindegaard KF, Nornes H (1990) Side-to-side differences and day-to-day variations of transcranial Doppler parameters in normal subjects. *J Ultrasound Med* Jul;9(7):403-9
- Srikiatkachorn A, Phanthumchinda K (1997) Prevalence and clinical features of chronic daily headache in a headache clinic. *Headache* May;37(5):277-80
- Steinmeier R, Bauhuf C, Hubner U, Bauer RD, Fahlbusch R, Laumer R, Bondar I (1996) Slow rhythmic oscillations of blood pressure, intracranial pressure, microcirculation, and cerebral oxygenation. Dynamic interrelation and time course in humans. *Stroke* Dec;27(12):2236-43
- Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR, Ferrari MD (1998) Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spektrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Eur J Hum Genet* Jul-Aug; 6(4):297-307
- Thie A, Carvajal-Lizano M, Schlichting U, Spitzer K, Kunze K (1992) Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: a transcranial Doppler study. *J Neurol* Jul;239(6):338-42
- Tindall GT, Iwata K, McGraw CP, Vanderveer RW (1975) Cardiorespiratory changes associated with intracranial pressure waves: Evaluation of these changes in 27 patients with head injuries. *South Med J* Apr;68(4):407-12
- Turk DC (1999) The role of psychological factors in chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* Oct;43(9):885-8
- Veloso F, Kumar K, Toth C (1998) Headache secondary to deep brain implantation. *Headache* 38:507-515
- Venes JL (1979) B waves-a reflection of cardiorespiratory or cerebral nervous systems rhythm? *Childs Brain* 5(3):352-60

- Vriens EM, Kraaier V, Musbach M, Wieneke GH, van Huffelen AC (1989) Transcranial pulsed Doppler measurements of blood velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex. *Ultrasound Med Biol* 15(1):1-8
- Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC (1995) Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* Jul;1(7):658-60
- Weise F, Heydenreich F, Runge U (1987) Contributions of sympathetic and vagal mechanisms to the genesis of heart rate fluctuations during orthostatic load: a spectral analysis. *J Auton Nerv Syst* Dec;21(2-3):127-34
- Wieling W, van Lieshout JJ (1993) Investigation and treatment of autonomic circulatory failure. *Curr Opin Neurol Neurosurg* Aug;6(4):537-43
- Witte OW, Bidmon HJ, Schiene K, Redecker C, Hagemann G (2000) Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* Aug;20(8):1149-65
- Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, Nichols FT, Lee GP, Figueroa RE, Thompson WO (1990) Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology* Sep;40(9):1408-11

8. Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Ulrich Sliwka, Oberarzt an der Klinik für Neurologie des Universitätskrankenhaus Eppendorf in Hamburg, danke ich für die Überlassung des Themas, die fachliche Kritik und Verbesserungsvorschläge sowie seine Unterstützung über diese Doktorarbeit hinaus.

Für die Verbesserungsvorschläge sowie für seine Impulse weit über diese Doktorarbeit hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. med. Otto W. Witte, Direktor der neurologischen Universitätsklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Herrn PD Dr. re. nat. R. R. Diehl, Neurophysiologe am Alfried-Krupp Krankenhaus in Essen, möchte ich für die Überlassung des Datenverarbeitungsprogramms Domlyse und seine Unterstützung danken.

Vielen Dank an meinen Vater und an meine Schwestern, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meinen Freunden und hier insbesondere meinem Freund Tobias Walbert und meiner Freundin Antje Ottenroth möchte ich für ihre Geduld und ihre Aufmunterungen zur rechten Zeit danken.

Diese Arbeit möchte ich meiner Mutter widmen, die mich in der Verwirklichung meines Studiums und meiner Träume immer unterstützt hat

9. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. habil. U. Sliwka, Dr. re. nat. R.R. Diehl., Prof. Dr. med. O.W. Witte.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

das ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 01.02.2002

Stefan Harscher

10. Lebenslauf

Name: Stefan Harscher
Wohnort: Fritz-Reuter-Str. 35
07745 Jena
Tel: 03641 / 353995

Geburtstag und – ort: 20.09.1971 in Kempten / Allgäu
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

09.1978-07.1982 Grundschule
09.1982-07.1991 Hildegardis – Gymnasium in Kempten
10.07.1991 Abitur

Zivildienst

09.1991-11.1992 Altenpflegehelfer / Altenheim Wilhelm Löhe-Haus in Kempten

Ausbildung

12.1992 Tätigkeit als Altenpflegehelfer in Kempten
02.1993-04.1993 Tätigkeit als Krankenpflegehelfer in München (Sana-Kliniken)
05.1993-09.1993 Vorklinisches Studium / Ludwig Maximilian Universität München
09.1993-09.1995 Vorklinisches Studium / Friedrich Schiller Universität Jena
09.1995-09.1998 Klinisches Studium / Friedrich Schiller Universität Jena
10.1998 Beginn des Praktischen Jahres / KKH Altenburg (Chirurgie)
02.1999 2. Tertial an KKH Rudolstadt Innere Medizin
06.1999 3. Tertial an Universitätsklinik Jena Anästhesie

Berufsausbildung

12/99-06/01 Arzt im Praktikum
PD. Dr. med. habil. Ulrich Sliwka
Neurologische Universitätsklinik der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Approbation: 05.06.2001

Seit 06/01 Assistenzarzt
Prof. Dr. med. Otto W. Witte
Neurologische Universitätsklinik der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Gutachter

- 1. Prof. Dr. med. Otto W. Witte**
- 2. Prof. Dr. med. H.G. Schaible**
- 3. PD Dr. med. habil. R.R. Diehl**

Tag der öffentlichen Verteidigung: **1.Oktober.2002**